

E2159



REFERALVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil :

Redactor responsabil adjunct :

Secretari de redacție :

prof. D. GR. CONSTANTINESCU

prof. V. STĂNESCU

farm. VASILICA ANTONESCU

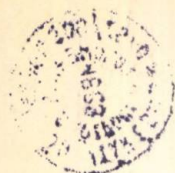
conf. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, conf. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, conf. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1976



CONTENTS

	<u>Page</u>
Original Works. Experimental Investigations	
D. Ștefănescu, Irina Predescu, Paraschiva Bârză — <i>Oxygenated and Aminated Organic Compounds Obtained by High Frequency Electric Discharges in an Ammonia-Methane-Water Vapor Reactant System and an Ammonia-O-Xylene Vapour System</i>	1
A. Radu, M. Tămaș, Adriana Otlăcea — <i>Comparative Study of Flavones in Indigenous Elder Flowers (Sambucus nigra L., S. ebulus L., Sambucus racemosa L.)</i>	9
A. Ionică, Dorina Cosma — <i>The Cytologic Effect of Some Alkaloids with a Purine Nucleus on Plant Cells</i>	17
S. Pop, Viorica Aruștei, Aurelia Mărie, Michaela Pitea — <i>The Action of Some Synthetic Products of the Hydrazide Group on the Green Scene-desmus acutus Alga (I)</i>	25
Petra Ban, Maria Mihăilescu — <i>Analytical Study of Some Indigenous Glyceride Products in View of Their Utilizations as Ointment Bases. Note I.</i>	33
Teodora Stanciu — <i>Contributions to the Study of the Stability of Steroid Hormones by Thin Layer Chromatography. Note I. Investigation of Androgen Hormones</i>	37
S. Leucuță, I. Schwartz, Adriana Popovici — <i>Physico-Chemical Study of the Interaction between Sodium Lauryl Sulphate and Some Antibiotics.</i>	47
Lucreția Guți, Paulina Beți — <i>The Influence of Some Macromolecules on the Diffusion of Chloralhydrate in Solutions</i>	55
Iolanda Gerédi-Csegedi — <i>Identification of the Volatile Oil Components of Thymus vulgaris Species by Thin Layer Chromatography. Note I</i> .	61

Reviews



Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XXIV

IANUARIE 1 MARTIE

1976

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Obținerea de compuși organici oxigenați și aminați prin descărcări electrice la înaltă frecvență în sistemul reactant amoniac-metan-vapori de apă și în sistemul amoniac-vapori de o-xilen

D. Ștefănescu, Irina Predescu, Paraschiva Bărză

Laboratorul de chimie fizică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

În această lucrare se prezintă o parte din rezultatele obținute prin sinteza plasmochimică la înaltă frecvență, în trei serii de experiențe, variind unii parametri electrici și neelectrici.

În două serii de experiențe s-au efectuat descărcări în amestec de amoniac, metan, vapori de apă, identificându-se printre produșii de reacție: difenilamina, glicocolul și alanina, respectiv: pirogolul, hidrochinona și o metilcetonă. În a treia serie de descărcări, în amoniac și vapori de o-xilen, s-au obținut: difenilamina și o-fenilendiamina.

Metoda plasmochimică reprezintă o cale de concretizare a principalelor tendințe — în dezvoltarea tehnologiilor reacțiilor chimice — de folosire a unor condiții de lucru extreme, temperaturi ridicate, viteze mari, timpi de contact foarte scurți în zona de reacție. În vederea obținerii, prin metoda plasmochimică, a unor compuși organici valoroși, din materii prime indigene, puțin costisitoare, am efectuat descărcări electrice la înaltă frecvență, cu electrozi exteriori, în flux continuu de amestecuri gazoase cu compoziții sau proporții variate, în trei serii de experiențe, variind parametrii electrici și neelectrici, dar păstrând ne schimbate dimensiunile și forma geometrică a tubului de descărcare.

Instalația — prezentată în figura 1 — este dirijată de la un pupitr de comandă, care semiautomatizează o serie de operații de manevrare și precizare a parametrilor electrici (1). În tubul 3 are loc descăr-

care a luminiscentă în amestecul gazos. Debitmetrele 1 și 2 permit reglarea proporțiilor de gaze în sistemul supus descărcării. Tubul de descărcare — confectionat din sticlă razoterm — are lungimea de 65 cm și diametrul interior de 6 cm. Manometrul cu mercur, 4, măsoară pre-

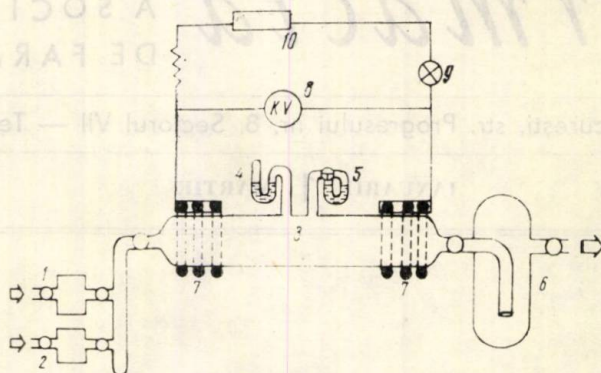


Fig. 1. — Schema instalației de descărcări.

siunea totală a amestecului de gaze din tub. Cu ajutorul manometrului cu ulei de siliconă, 5, se măsoară variațiile mici de presiune. Producții de descărcare sînt captați în trapa 6, care conține apă distilată la temperatura ambiantă, sau care poate fi introdusă — fără solvent — în azot lichid. Circulația gazului este asigurată de o pompă de vid. Alimentarea electrozilor exteriori, 7, se face printr-un oscilator de înaltă frecvență, 8. Controlul tensiunii și intensității de descărcare se face cu ajutorul unui kilovoltmetru, 9, respectiv al ampermetrului, 10.

REZULTATE EXPERIMENTALE

În două serii de experiențe s-au efectuat descărcări electrice în amestec de metan-amoniac-vapori de apă, la presiunile parțiale indicate în tabelul I, iar în a treia serie de experiențe sistemul reactant a fost alcătuit din amoniac și vapori de o-xilen, la presiuni parțiale de cite

Tabelul I

Seria de experiențe	Sistem reactant		Tensiunea la electrozi V	Produsi identificați în probe colectate în	
	Componenti	Pres. part. torri		trapă răcită cu N ₂ lichid	trapă cu apă distilată
I	CH ₄ NH ₃ vapori H ₂ O	10 10 10	3 000	Difenilamina Glicocol Alanină	
II	CH ₄ NH ₃ vapori H ₂ O	10 10 20	2 500	Metilcetonă	Hidrochinonă Pirogalol
III	NH ₃ vapori o-xilen	20 20	3 000	o-Fenilendiamina Difenilamină	

20 tori. Tensiunea electrică aplicată electrozilor a fost de 3 000 V, 2 500 V, respectiv 3 000 V pentru cele trei serii de experiențe.

În prima serie de experiențe, trapa, răcită cu azot lichid în timpul descărcării, conține — după aducerea la temperatura ambiantă — un lichid brun-roșcat, miscibil cu apa. Determinările cromatografice și spectrale au condus la identificarea, printre produșii de reacție, a: difenilaminei, glicocolului și alaninei. În figura 2 se prezintă cromatograma probelor de la descărcări, care conțin produșii menționați mai sus, alături de substanțele pure, folosite ca martori. În figurile 3 a și 3 b sînt prezentate spectrele în U.V. ale glicocolului și alaninei, separate cromatografic din probe de la descărcări, alături de spectrele martorilor.

În a doua serie de experiențe, prin răcirea trapei de captare, în timpul descărcării, cu azot lichid, s-a obținut — la temperatura ambiantă —

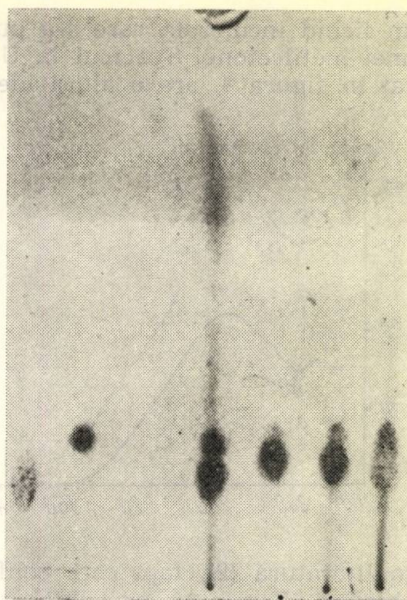


Fig. 2. — Cromatograma pe strat subțire de silicagel G. Solvent: butanol-acid acetic-apă (8:2:2).

1 — glicocol; 2 — alanină; 3 — difenilamină; 4—7 probe rezultate la descărcări.

Fig. 3 a

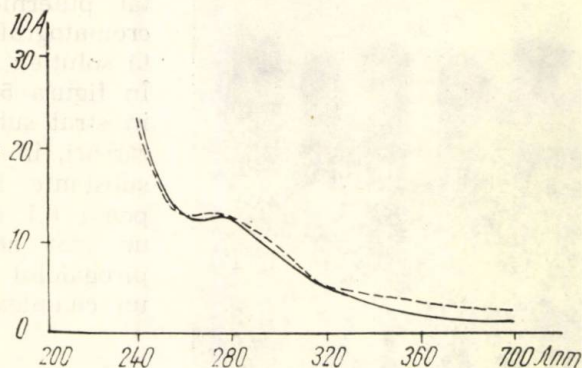


Fig. 3 b

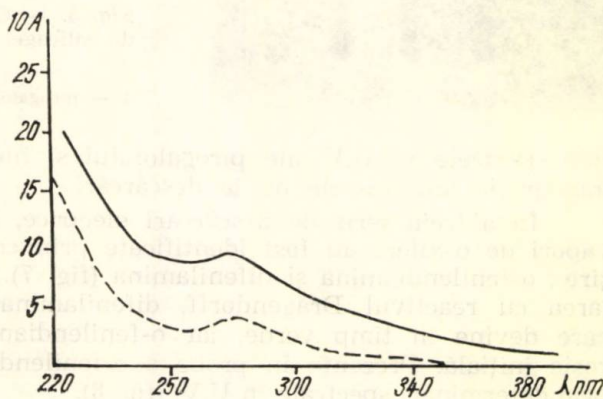


Fig. 3. — Spectrele în U. V. ale glicocolului (a) și alaninei (b).

— proba eluată de pe cromatogramă; --- martor substanță pură; solvent: apă.

un lichid incolor în care s-a pus în evidență, pe cale chimică, prezența unei metilcetone. Spectrul în U.V. al soluției apoase a acestuia, prezentat în figura 4, are o alură identică spectrului metilfulricetonei, indicat

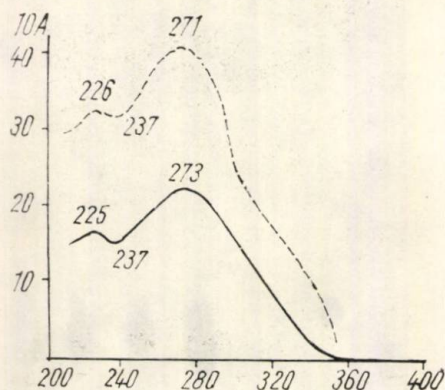


Fig. 4. — Spectrul în U. V. al soluției apoase ce conține metilfulricetona.

— din proba de la descărcări ; — — — spectrul metilfulricetonei după literatură.

în literatură (2), fapt care confirmă rezultatele obținute de noi pe cale chimică. Formarea probabilă a unor urme de metilcetona a mai fost semnalată la oxidarea metanului în descărcări electrice la înaltă frecvență, la 4 000 KC (3). Produșii de la descărcare, colectați în apă distilată, dau o soluție slab brună, cu proprietăți puternic reducătoare. Prin metode cromatografice s-au identificat în această soluție : pirogalolul și hidrochinona.

În figura 5 se prezintă cromatograma în strat subțire a probelor de la descărcări, în care s-au identificat aceste substanțe. Prin relevare cu soluție apoasă 0,1 n AgNO_3 , hidrochinona dă un spot negru, de argint redus, iar pirogalolul dă un spot brun, desigur un complex. În figura 6 sînt prezen-

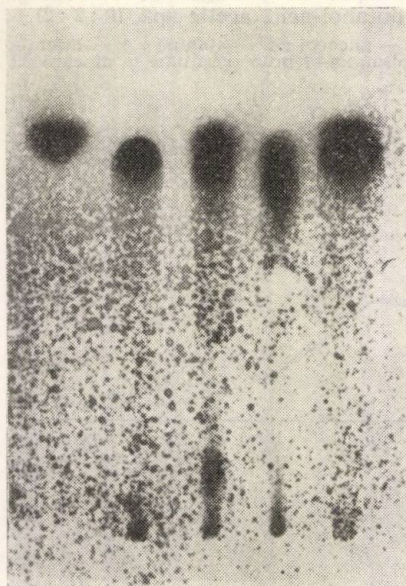


Fig. 5. — Cromatograma pe strat subțire de silicagel G. Solvent : butanol saturat cu apă.

1 — pirogalol ; 2 — hidrochinonă ; 3—5 probe.

tate spectrele în U.V. ale pirogalolului și hidrochinonei, separate cromatografic din probele de la descărcări.

În a treia serie de descărcări electrice, în amestec de amoniac și vapori de o-xilen, au fost identificate prin cromatografia în strat subțire : o-fenilendiamina și difenilamina (fig. 7). De menționat că la revelarea cu reactivul Dragendorff, difenilamina formează un spot roșu, care devine în timp verde, iar o-fenilendiamina își menține culoarea roșie inițială. Prezența în probe a o-fenilendiaminei a fost confirmată prin determinări spectrale în U.V. (fig. 8).

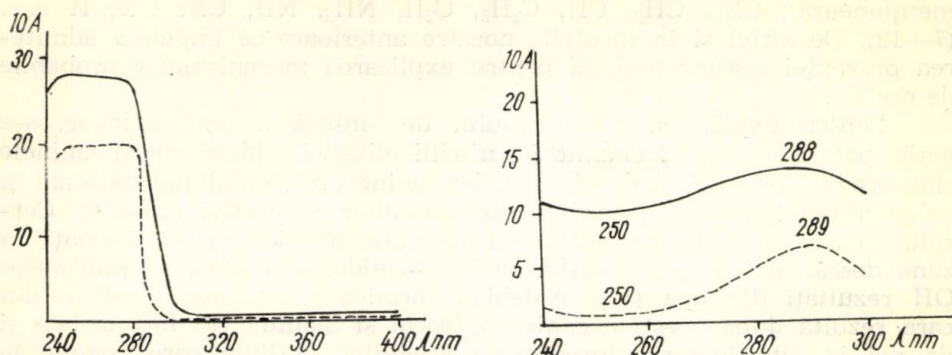


Fig. 6. — Spectrele în U. V. ale :

a) pirogalolului în cloroform ; b) hidrochinonei în apă ; — probă eluată de pe cromatogramă ; — — —, martori substanțe pure.

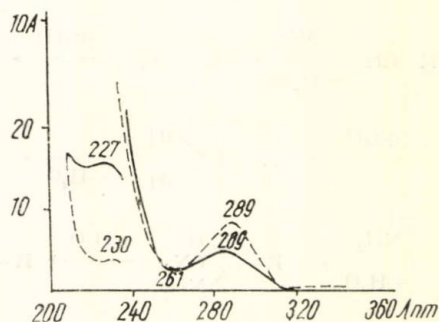


Fig. 8. — Spectrul în U. V. al orto-fenilendiaminei în apă distilată.

— probă eluată de pe cromatogramă ; — — —, martorul de substanță pură.

Fig. 7. — Cromatograma pe strat subțire silicagel G. Solvent: butanol saturat cu amoniac 10%.

1 — orto-fenilendiamina ; 2 — difenilamina ; 3-4 probe rezultate de la descărcări ; 5 — orto-fenilendiamină + difenilamină.

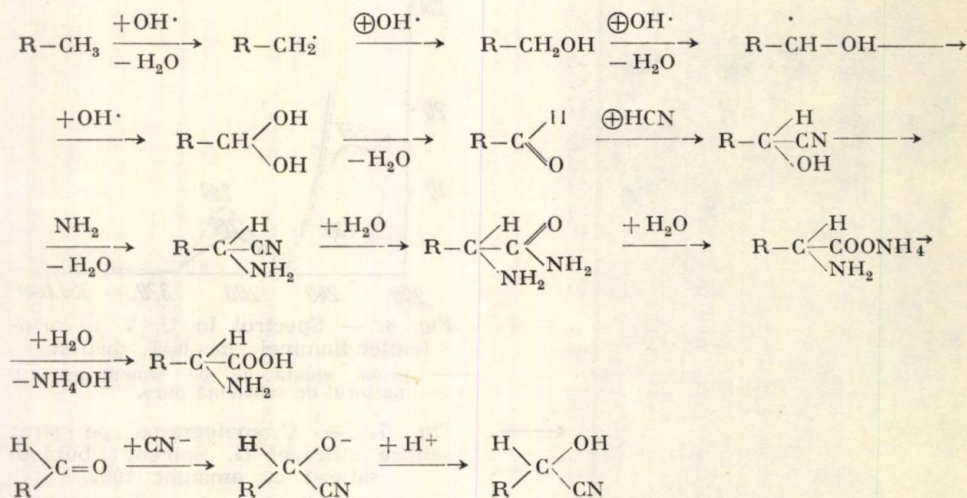
MECANISME PROBABILE DE REACȚIE

În zona descărcării — iar pentru viteze mari de trecere a substanțelor supuse descărcării și în afara ei — se formează un număr mare de particule active, atomi și radicali liberi, ioni și molecule excitate, complecși activi. Marea capacitate de reacție a acestor particule creează posibilitatea producerii în paralel a numeroase procese chimice, care conduc la formarea unui amestec complex. Compușii organici primari, care nu părăsesc la timp zona descărcării, vor suferi la rindul lor diverse transformări, rezultând produși secundari, care complică și mai mult compoziția amestecului final (4).

Prin spectroscopia optică, spectrografia de masă și prin metode chimice, s-au stabilit natura și caracterul multor particule chimice labile, formate ca intermediari în procesele de la descărcări, putându-se astfel stabili mecanismele acestor reacții (5, 6). Dintre radicalii identificați în descărcările electrice în metan, amoniac și vapori de apă se

menționează : CH_3 , CH_2 , CH , C_2H_5 , C_2H , NH_2 , NH , CN , OH , H este (7—12). De altfel și în lucrările noastre anterioare se impunea admiterea prezenței acestor radicali pentru explicarea mecanismelor probabile de reacție.

Pentru explicarea mecanismului de sinteză a aminoacizilor, s-a emis ipoteza că acidul cianhidric, nitrilii alifatici, aldehidele și aminele sînt produși primari ai descărcării, iar aminoacizii, ca și hidroxiacizii și acizii alifatici, rezultă prin hidroliza nitrililor respectivi (13—16). Cercetări experimentale au arătat că radicalii hidrocarbonați formați în zona descărcării se pot transforma în aldehide, sub acțiunea radicalilor OH rezultați din apă (17). Aldehida formică și aldehida acetică, din care rezultă după acest mecanism glicocol și alanină, au fost izolate și de noi în alte lucrări. Succesiunea reacțiilor posibile care conduc la formarea alfaaminoacizilor, din aldehide, în prezența amoniacului și a acidului cianhidric, prin intermediarii alfaaminonitrili și alfaaminoamide, este confirmată de unii autori (17) și noi o redăm în schema I.



Schema I — Mecanismul probabil de sinteză a aminoacizilor

Formarea polifenolilor prin descărcări electrice se poate explica prin înlocuirea grupărilor NH_2 din di- și triamine — formate ca produși primari — cu grupări OH , sau prin interacția radicalilor OH cu radicalul fenilen, a cărui formare în zona descărcării este bine cunoscută.

Formarea aminelor prin descărcări electrice — în a treia serie de experiențe — se poate explica prin interacția radicalilor hidrocarbonați rezultați din xilen cu a celor proveniți de la amoniac, în zona descărcării (18—19).

BIBLIOGRAFIE

1. ȘTEFĂNESCU D., MORARU DOINA, PREDESCU IRINA, BÂRZĂ PARASCHIVA, STANCIU TEODORA, COMAN F. — *Farmacia*, 1969, 2, 115—119.
2. * * * — Spectra, absorption spectra in the ultraviolet and visible region, Ed. Lang, Budapest, 1962—1965.

3. ANDREEV D. N. — Organiceskie sintez v electriceskie rezreadah, Ed. Akad. Nauk, S. S. R. Moscova, 1953.
4. GRIFFITHS P. R., SCHUMANN P. J. — *J. Physiol. Chem.*, 1969, 73, 8, 2 532—2 537.
5. GEORGESCU N. — *Progr. științei*, 1968, 4, 6, 225—260.
6. GEORGESCU N. — *Progr. științei*, 1968, 11, 491—499.
7. HOFMANN K. H., LANGE W., WAGNER H. G. — *Ber Bunsen ges. Phys. Chem.*, 1971, 75, 2.
8. WEIFFENBACH C. K., GRIFFITH R. P., SCHUMANN P. J. — *J. Physiol. Chem.*, 1969, 73, 8, 2 526—2 529.
9. BORISOVA E. N., EREMIN E. H. — *Z. Fiz. Himii*, 1967, 41, 1, 137—143.
10. JITNEV I. N. — *Vestn. Mosk. Un-ta Himiia*, 1967, 1, 8—13; conf. Ref. Z., 17 B, 897, 1968.
11. JITNEV I. N., POPOVICI N. P., FILIPOV I. V. — *Vestn. Mosk. Un-ta. Himiia*, 1967, 4, 117—118; conf. Ref. Z. 7 B 1 026, 1968.
12. HORINTI I. — *Repts. Goot, Chem. Industr. Res. Inst. Tokio*, 1969, 64, 7, 302—304; conf. Ref. J., 9 B, 1 389, 1970.
13. MILLER S. L. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 69—76.
14. MILLER S. L. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1955, 77, 2 351—2 355.
15. RABINOWITZ J. — *Helv. chim. Acta*, 1970, 53, 45, 557—562.
16. RABINOWITZ J. — *Nature*, 1969, 224, 5 221, 796—798.
17. * * * — The origin of prebiological Systems and of their molecular matrices, ed. Fox S. W., Academic Press N. Y. 1965.
18. MÜLLER U., GREINER A. — *Chem. pharms Techn. (Dordrecht.)*, 1966, 18, 6, 327—330.
19. * * * — Reactions under plasma conditions, ed. M. Venugopalan Wiley, Ed. Interscience — John Wiley & Sons Inc., New York, 1971.

Articol intrat în redacție la 27. XII. 1973.

Indicele de clasificare : 615—011

SUMMARY

D. Ștefănescu, Irina Predescu, Paraschiva Bârză — OXYGENATED AND AMINATED ORGANIC COMPOUNDS OBTAINED BY HIGH FREQUENCY ELECTRIC DISCHARGES IN AN AMMONIA-METHANE-WATER VAPOR REACTANT SYSTEM AND AN AMMONIA XYLENE VAPOUR SYSTEM

The present paper reports on part of the results obtained by plasmachemical synthesis at high frequencies, in three series of experiments, varying some of the electric and non-electric parameters.

In two of the series electric bursts were discharged in a mixture of ammonia, methane, water vapors, identifying among the reaction products: diphenylamine, glycolol and alanine and respectively: pyrogallol, hydroquinone and methylketone. In the third experiments discharges in ammonia and o-xylene vapours yielded diphenylamine and o-phenyldiamine.

РЕЗЮМЕ

Д. Штефэнеску, Ирина Предеску, Параскива Бырээ — ПОЛУЧЕНИЕ ОКСИГЕНИРОВАННЫХ И АМИНОВЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИ ПОМОЩИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ РАЗРЯДОВ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ В РЕАКТИВНОЙ СИСТЕМЕ АММИАК-МЕТАН-ВОДНЫЕ ПАРЫ И В СИСТЕМЕ АММИАК-ПАРЫ О-КСИЛЕНА

В статье излагается часть результатов, полученных при опытах по вопросу плазмохимического синтеза в условиях разрядов высокой частоты — в трех сериях опытов с вариациями электрических и неэлектрических параметров.

В двух сериях опытов разрядки осуществлялись в смеси аммиака-метана-водных паров, причем были идентифицированы среди полученных продуктов: дифениламин, гликокол и аланин и, соответственно: пирогалол, гидрохинон и метилацетон.

В третьей серии разрядок осуществленных в системе аммиак-пары О-ксиленна были получены дифениламин и О-фенилен-диамин.

REFERAT

COMPOZIȚIA CHIMICĂ A LANOLINEI LICHIDE. STUDIUL ALCOOLILOR. C. Chemtob, F. Fawaz, F. Puisieux, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 7—8, 433—441.

Lucrarea este consacrată studiului compoziției alcoolilor din lanolina lichidă și din diversele sale fracțiuni (alcooli liberi și diverse tipuri de esteri).

Lanolina lichidă, ca și cea oficială, conține pe de o parte monoalcooli și dioli alifatici (1-alcanoli și 1, 2-alcandioli) normali, izo- sau anteizo, iar pe de altă parte, steroli și alcooli triterpenici.

Analiza diverselor grupe arată că alcoolii din lanolina lichidă diferă esențial de cei din lanolina oficială,

prin greutatea moleculară mai mică a monoalcoolilor alifatici. Alcoolii și lanolina lichidă au un nivel mai mare de alcanoli sub C_{22} — C_{23} și o proporție mai mică de alcanoli de greutate moleculară mai mare. În schimb, compoziția diolilor alifatici, a sterolilor și a alcoolilor triterpenici ai lanolinei lichide este aproape similară celei a aceluiași alcoolii din lanolina oficială.

Rezultatele anterioare, împreună cu cele obținute la fracționare și în urma studiului acizilor, par a dovedi că lanolina lichidă diferă de lanolina oficială îndeosebi prin greutatea moleculară mai mică a acizilor săi nehidroxilați și a monoalcoolilor săi alifatici.

M. Cornescu

Studiul comparativ al flavonelor din florile speciilor indigene de soc (*Sambucus nigra* L., *S. ebulus* L., *S. racemosa* L.)

A. Radu, M. Tămaș, Adriana Otlăcan

Disciplina de botanică farmaceutică, Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-au studiat calitativ și cantitativ, flavonele din florile speciilor indigene de soc (*Sambucus nigra* L., *S. racemosa* L., *S. ebulus* L.).

Prin analiza cromatografică pe strat subțire de poliamid s-a stabilit că între cele trei specii de soc există deosebiri în privința numărului și a naturii glicozidelor flavonice, ceea ce poate servi ca un bun criteriu de diferențiere a celor trei specii.

Florile de *S. nigra* conțin 4 glicozide flavonice, *S. Racemosa* două glicozide, iar cele de *S. ebulus* 5 glicozide.

Agliconii flavonici sînt reprezentați de quercetol și kempferol.

Florile de *S. ebulus* conțin un procent ridicat de flavonoli liberi, în comparație cu celelalte două specii.

Valoarea glicozidelor flavonice din florile speciilor de soc indigene este cuprinsă între 2,240 și 3,040 g%.

Genul *Sambucus* L. face parte din familia *Caprifoliaceae* și numără aproximativ 20 de specii de arbuști sau arbori. În flora spontană a țării noastre sînt răspîndite trei specii (9) :

- *Sambucus nigra* L. (soc negru) ;
- *S. ebulus* L. (boz) ;
- *S. racemosa* L. (soc roșu).

S. nigra este răspîndit în zona de cîmpie și de deal, *S. ebulus* pe lîngă garduri, drumuri, căi ferate, de la cîmpie pînă în zona de munte. *S. racemosa* se instalează în zona pădurilor de rășinoase sau de fag, în tăieturile de pădure și pe lîngă cursurile de apă (9).

De la speciile genului *Sambucus* se întrebuintează, în medicină, florile și uneori fructele. Florile sînt grupate în inflorescențe cimoase ubeliforme plane terminale, drogul principal fiind constituit din corolă și stamine (2, 3, 4, 6).

S. racemosa înflorește la începutul lunii mai, *S. nigra* în mai-iunie, iar *S. ebulus* la începutul lunii iulie (9, 17).

În florile complet dezvoltate de *S. nigra* s-a determinat rutină (1,5%), astragalină, acid cumaric, mici cantități de kempferol, isoquercitrină, naringenină și o glicozidă cu fluorescență portocalie. Aceștia li se atribuie o acțiune sudorifică (1, 2, 13, 15, 20). Davidek și David-

kova (7) au pus de asemenea în evidență, pe cale cromatografică, trei glicozide flavonice, acid chlorogenic și cafeic (7).

Florile de soc negru au o veche utilizare în medicina populară și științifică. Ele prezintă o acțiune sudorifică, diuretică, galactogenă, expectorantă, sint utilizate contra obezității, răcelii, tusei (1, 3, 4, 6, 20). Extern, florile de soc negru au proprietăți emoliente, fiind recomandate în băi, cataplasme, furunculoze, faringite, laringite, iar cele de boz, au efecte antiflogistice (1). Florile de soc negru intră în compoziția ceaiurilor antireumatice, depurative și sudorifice (3, 4, 6).

Cunoscând diversitatea și importanța acțiune terapeutică a acestor droguri, în care flavonele joacă un rol principal, am luat în studiu aceste principii active de la cele trei specii de *Sambucus* indigene. Pe de altă parte, fiind oficinale numai florile de soc negru (8), iar în cazuri de substituție se recomandă numai caracterele morfologice (4), ne-am propus și un studiu comparativ al flavonelor din flori, pentru a putea stabili eventualul lor caracter diferențial, cunoscând valoarea chemotaxonomică ridicată a flavonelor (16, 18).

Socul roșu și bozul, avînd o largă răspîndire în flora țării noastre, dar nefiind studiate din punct de vedere fitochimic pînă în prezent, am urmărit și cunoașterea compoziției chimice a acestor flori în vederea valorificării lor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul vegetal necesar studiului flavonelor a fost recoltat în diferite zone din țară, în perioada de înflorire a fiecărei specii (tabelul I).

Tabelul I

Locul și data recoltării florilor de soc

Specia	Locul recoltării	Luna	Anul
<i>Sambucus nigra</i>	Cluj, Bobilna, Arad	VI	1971, 1972
<i>S. racemosa</i>	Vi. Iadului (Bihor)	V	1972, 1973
<i>S. ebulus</i>	Cojocna (Cluj)	VII	1971, 1972

Inflorescențele recoltate au fost uscate timp de cîteva zile la 25—30°C, apoi florile au fost separate de pedunculii floralii și măcinate într-o moară de cafea, în vederea obținerii unei pulberi fine.

Pentru studiul calitativ al flavonelor din flori, am utilizat metoda cromatografică (7, 10, 11, 12, 16, 18).

În prima etapă pentru punerea în evidență a flavonelor, am utilizat cromatografia circulară pe hîrtie în sistemul preconizat de Grigorescu (11) și identificare succesivă cu NH_3 și AlCl_3 la lumina zilei și în U.V.

În a doua etapă, am utilizat cromatografia ascendentă pe hîrtie, folosind trei sisteme de solvenți (10) și cromatografia pe strat subțire de poliamid, în sistemul apă-etanol-metil-etil-cetonă-acetil-acetonă (9 : 3 : 3 : 1) (16). În ambele etape am analizat soluțiile extractive eta-

nolice 5% de pulbere, obținute prin fierbere pe baia de apă timp de 15 minute.

În etapa a treia am studiat agliconii flavonici rezultați în urma hidrolizei cu HCl 2N, timp de 40 de minute pe baia de apă în fierbere în reflux iar după filtrare și răcire am extras agliconii cu acetat de etil într-o pilnie de separare (12). Reziduul rezultat după evaporarea acetatului de etil se reia într-un volum mic de metanol, pe care l-am cromatografiat pe hîrtie Whatman 1, sistem ascendent în amestecul Forestal pentru agliconi (11, 14, 16), identificarea cu $AlCl_3$ la UV, folosind ca substanțe etalon miricetolul, quercetolul și kempferolul.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

După examinarea cromatogramelor circulare preliminare pe hîrtie se poate observa (fig. 1) că florile celor trei specii de soc conțin glicozide flavonice ce prezintă fluorescență brună în lumină UV, în vapori de amoniac și galbenă după revelare cu $AlCl_3$. De asemenea, cele trei specii conțin flavonoli liberi cu fluorescență galbenă în NH_3 și galbenă-verzuie după revelare cu $AlCl_3$, dar în cazul florilor de *S. ebulus*, pata corespunzătoare flavonolilor este mult mai mare decît la celelalte două specii. Pe cromatograme se mai pot observa, la toate speciile, pete cu fluorescență albastră ce corespund derivaților fenilpropanici de tipul acidului cafeic.

Deoarece cromatografia ascendentă pe hîrtie nu a condus la o bună separare a glicozidelor flavonice, am utilizat și cromatografia pe strat subțire de poliamid, cunoscînd puterea mare de separare a glicozidelor flavonice pe acest substrat (7, 16). Prin această metodă am pus în evidență 4 glicozide flavonice în florile de *S. nigra*, două în cele de *S. racemosa* și 5 pentru cele de *S. ebulus*. La acesta din urmă se mai

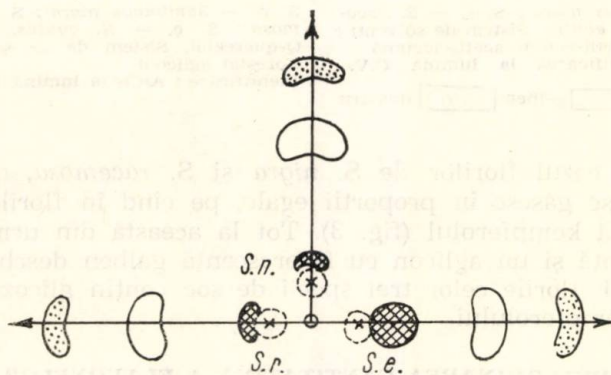


Fig. 1. — Cromatograma circulară pe hîrtie a extractelor etanolice din florile de soc.

S. n. — *Sambucus nigra*; S. r. — *S. racemosa*; S. e. — *S. ebulus*. Sistem de solvenți: metanol-acid acetic-apă (4:0,25:6). Identificarea cu $AlCl_3$ în lumină U.V.

galben-verzui galben albastru

poate observa o pată galbenă, corespunzătoare agliconului liber, în apropierea liniei de start (fig. 2).

Se poate, astfel, aprecia că glicozidele flavonice diferă în florile celor trei specii de soc atît în ce privește numărul de glicozide, cît și

prin natura acestora, ceea ce constituie un bun criteriu de diferențiere și identificare a florilor celor trei specii indigene de soc.

Analiza cromatogramei produșilor de hidroliză evidențiază prezența quercetolului și kempferolului la toate cele trei specii. De men-

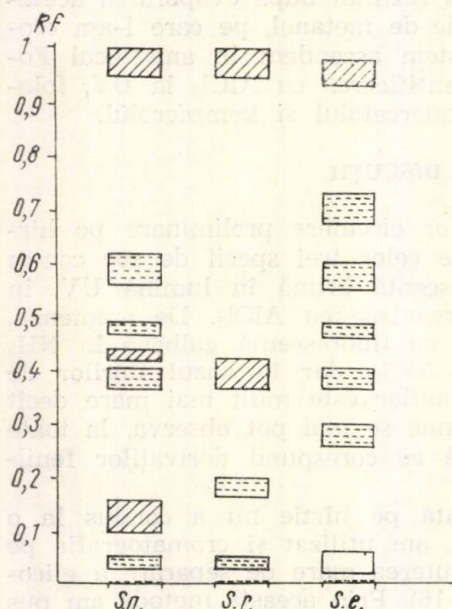


Fig. 2. — Cromatograma pe strat subțire de poliamid a glicozidelor flavonice.

S. n. — *Sambucus nigra*; S. r. — *S. racemosa*; S. e. — *S. ebulus*. Sistem de solvenți: etanol-apă-metil-etil-cetonă-acetil-acetonă (3:9:3:1). Identificarea la lumina U.V.

brun galben albastru

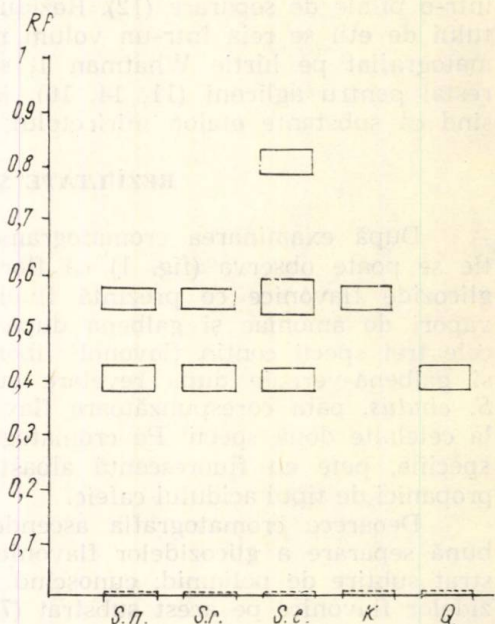


Fig. 3. — Cromatograma pe hirtie a produșilor de hidroliză.

S. n. — *Sambucus nigra*; S. r. — *S. racemosa*; S. e. — *S. ebulus*. K—kempferol; Q—quercetol. Sistem de de solvenți: Forestal agliconi. Identificare: AlCl_3 la lumină U.V.

ționat că în cazul florilor de *S. nigra* și *S. racemosa*, quercetolul și kempferolul se găsesc în proporții egale, pe cînd în florile de *S. ebulus* predomină kempferolul (fig. 3). Tot la această din urmă specie am pus în evidență și un aglicon cu fluorescență galben deschis cu valoare Rf. 0,80. Deci, florile celor trei specii de soc conțin glicozide ale quercetolului și kempferolului.

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A FLAVONELOR

Avînd în vedere că pînă în prezent nu s-au determinat cantitativ flavonele din florile celor trei specii de soc indigene, am efectuat dozarea atît a flavonolilor liberi, cît și a glicozidelor flavonice, nu numai în soluții extractive, cît și după separarea lor prin cromatografie preparativă pe hirtie.

Pentru dozarea flavonolilor liberi am degresat, în prealabil, cu eter de petrol pulberea de flori și dozarea am efectuat-o prin metoda fotocolorimetrică, bazată pe reacția de colorare în galben cu SbCl_3 (5).

Am utilizat fotocolorimetrul Lange cu filtru albastru, iar determinarea s-a efectuat cu ajutorul unei curbe etalon construită cu soluție de quercetol 0,01% în metanol.

Flavonoidele totale le-am determinat din soluțiile extractive metanolice, folosind metoda de colorare în galben cu $AlCl_3$ (8). Prin această metodă am determinat și glicozidele flavonice separate cromatografic. Am utilizat hirtie Whatman 4 și sistemul de solvenți indicat de Grigorescu (II), care are avantajul de a elua toate glicozidele într-un singur spot. După uscarea cromatogramei și identificare la lumină U.V. în vapori de NH_3 , petele cu fluorescență brună, corespunzătoare glicozidelor flavonice, se decupează, se mărunțește hirtia și se extrag la cald cu metanol, apoi se dozează fotocolorimetric.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele dozărilor fotocolorimetrice ale flavonilor liberi, ale glicozidelor flavonice și flavonoidelor totale sînt redată în tabelul II.

Tabelul II

Conținutul de flavone în florile speciilor de *Sambucus*

Specie	Flavonoli liberi (în quercetol g%)	Flavonoide totale (în rutină g%)	Glicozide flavonice separate cromato- grafic (în rutină g%)
<i>Sambucus nigra</i>	0,280	1,920	2,240
<i>S. racemosa</i>	0,250	2,840	3,040
<i>S. ebulus</i>	0,615	1,600	2,400

În ceea ce privește conținutul de flavonoli liberi, acesta este mai scăzut în florile de *S. nigra* și *S. racemosa*, pe cînd în cele de *S. ebulus* conținutul este mai ridicat, confirmînd rezultatele analizelor cromatografice.

Comparînd rezultatele obținute în urma dozării fotocolorimetrice a flavonoidelor totale din soluțiile extractive și a glicozidelor flavonice separate preparativ prin cromatografie pe hirtie, se observă că valorile obținute prin glicozide sînt mai mari. Acest fapt demonstrează că, în primul caz, substanțele care însoțesc flavonele în soluțiile extractive interferează dozarea fotocolorimetrică și conduc la obținerea unor valori mai mici. Din această cauză, putem considera că rezultatele cele mai exacte sînt cele obținute după separarea glicozidelor pe cale cromatografică, rezultate ce concordă și cu alte determinări ale flavonelor (19).

În privința glicozidelor flavonice, cel mai ridicat conținut îl au florile de *S. racemosa*, dar se poate aprecia că toate cele trei specii au quercetolului și kempferolului.

CONCLUZII

— Am studiat calitativ și cantitativ substanțele flavonice din florile speciilor indigene ale genului *Sambucus*.

— Între cele trei specii există deosebiri în privința numărului și naturii glicozidelor flavonice, ceea ce poate servi drept un bun criteriu de diferențiere biochimică a florilor acestor specii.

— Cele mai bune rezultate în separarea glicozidelor flavonice din florile celor trei specii de soc le-am obținut prin cromatografie pe strat subțire de poliamid.

— Florile de *Sambucus ebulus* conțin un procent ridicat de flavonoli liberi, în comparație cu celelalte două specii.

— Florile speciilor de *Sambucus* indigene prezintă un conținut ridicat de glicozide flavonice (2,240—3,040%).

— În florile de *Sambucus* indigene sînt prezente glicozide ale queretolului și kempferolului.

BIBLIOGRAFIE

1. AUSTER F. — *Arzneipflanzen* (*Sambucus nigra* L.). Ed. G. Thieme, Leipzig, 1956.
2. BERGER FR. — *Handbuch der Drogenkunde*, vol. I, Ed. W. Maudrich, Viena, 1949, p. 336.
3. COICIU EVD., RACZ G. — *Plante medicinale și aromatice*, Ed. Academiei R. P. R., București, 1962, p. 538.
4. CONSTANTINESCU C., AGOPIAN A. — *Plante medicinale din flora spontană*, Ed. Centrocoop, București, 1967, p. 153.
5. CONSTANTINESCU D. GR., OȚLEANU RODICA, TARPO ELENA — *Lucrările prezentate la Conferința Națională de farmacie*, București, 1958.
6. CONSTANTINESCU D. GR., BOJOR O. — *Plante medicinale*, Ed. Medicală, București, 1969, p. 164.
7. DAVIDEK C., DAVIDKOVA A. — *Pharmazie*, 1961, 16, 352.
8. * * * — *Farmacopeea Română*, Ed. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965.
9. * * * — *Flora R.P.R.*, vol. VIII, Ed. Academiei R.P.R., București, 1961.
10. GEISSMAN T. A. — *The chemistry of flavonoids compounds*, Pergamon Press, Oxford-London-New York-Paris, 1962, p. 51.
11. GRIGORESCU E. — *Farmacia*, București, 1962, 10 (6), 353.
12. GRIGORESCU E. și colab. — *Farmacia*, București, 1958, 16, 8, 459.
13. HAJKOWA I. I., BRAZDOVA V. — *Farmacia Obzor*; 1963, 32, 8, 343 — 347.
14. HARBORNE J. B. — *The chemistry of phenolic compounds*, Academic Press, London-New York, 1964.
15. HEGNAUER R. — *Chemotaxonomie der Pflanzen*, vol. III, Ed. Birkhäuser, V. Basel-Stuttgart, 1964, p. 368.
16. JAY M. — *Contribution biochimique à la connaissance taxinomique et phylogenetique des Saxifragaceae et fam. affines*, Thèse, Fac. sci., Univ. Lyon, 1969.
17. OTLACAN ADRIANA — *Lucrare de diplomă I.M.F. Cluj*, Facultatea de farmacie, 1972.
18. TAMAȘ M. — *Stud. Cercet. Biochim.*, 1973, 16, 1, 71—81.
19. TAMAȘ M. — *Farmacia*, București, 1973, 21, 5, 299—304.
20. TITIN N. V. și colab. — *Atlas lekarstvenih rastenii S.S.S.R. Gos. Izd. Med. Pit.*, Moscova, 1962.

Articol intrat în redacție la 21. XI. 1973

Indicele de clasificare : 615.32 *Sambucus*

SUMMARY

A. Radu, M. Tămaș, Adriana Otlăcan — COMPARATIVE STUDY OF FLAVONES IN INDIGENOUS ELDER FLOWERS (*SAMBUCUS NIGRA* L., *S. EBULUS* L., *S. RACEMOSA* L.)

A qualitative and quantitative study was carried out on flavones contained in the flowers of indigenous elder species (*Sambucus nigra* L., *S. ebulus* L., *S. racemosa* L.).

Chromatographic analysis on thin polyamide layers showed differences between the three elder species in the number and nature of flavone glycosides, that might serve as a criterion for differentiating the three species.

S. nigra flowers contain 4 flavone glycosides, *S. racemosa* two glycosides and *S. ebulus* five glycosides.

The flavone aglycols are represented by quercetol and kempherol.

S. ebulus flowers contain a higher proportion of free flavones than the other two species.

Flavone glycoside values in the flowers of the indigenous elder species ranges between 2.240 and 3.040 g⁰/₀.

РЕЗЮМЕ

A. Раду, М. Тэмаш, Адриана Отлякан — СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ЦВЕТАХ МЕСТНЫХ ВИДОВ БУЗИНЫ (*SAMBUCUS NIGRA* L., *S. EBULUS* L., *S. RACEMOSA* L.)

Авторы с качественной и количественной точки зрения исследовали флавоны содержащиеся в местных видах бузины (*Sambucus nigra* L., *S. ebulus* L., *S. racemosa* L.).

Путем хроматографического анализа с применением тонкого слоя полиамида, было установлено, что между тремя видами существуют различия с точки зрения числа и природы флавоновых глюкозидов, что может быть использовано в качестве хорошего критерия для дифференции этих 3 видов бузины.

Цветы черной бузины содержат 4 флавоновых глюкозида, цветы *S. racemosa* — 2 глюкозида, а цветы *S. ebulus* — 5 глюкозидов.

Флавоновые агликоны представлены кварцетолом и кемпферолом.

Цветы *S. ebulus* содержат повышенный процент свободных флавонов по сравнению с другими двумя видами бузины.

Значение флавоновых глюкозидов, содержащихся в цветах местных видов бузины варьируют в пределах 2,240 — 3,040 г %.

REFERATE

STUDIUL COMPOZIȚIEI CHIMICE A UNEI PROBE DE „LANOLINĂ LICHIDĂ”. FRAȚIONAREA PROBEI ȘI STUDIUL ACIZILOR. C. Chemtob, F. Fawaz, F. Puisieux, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 6, 367—376

Lucrarea este consacrată studiului compoziției chimice a lanolinei lichide: după examinarea preliminară a probei analizate, aceasta a fost fracționată în diverse grupe chimice: hidrocarburi, acizi și alcooli liberi, diverse tipuri de esteri. Autorii nu descriu decât fracționarea și studiul acizilor (acizii liberi și combinați). Rezultatele obținute permit compararea

compoziției lanolinei lichide cu cea a lanolinei solide.

Lanolina lichidă conține hidrocarburi, acizi liberi, alcooli alifatici liberi, steroli liberi, esteri nehidroxilați ai sterolilor sau alcoolilor triterpenici și alcoolilor alifatici, și mono- sau polihidroxiesteri. Este însă mai puțin bogată în hidrocarburi, și în special, în esteri ai alcoolilor alifatici.

Acizii lanolinei lichide, ca și cei ai lanolinei solide, cuprind acizi nehidroxilați sau hidroxilați (α , ω sau polihidroxiilați) care sînt fie normali, fie izo- sau anteizo. Acizii nehidroxilați ai lanolinei lichide sînt mai bogați decît cei ai lanolinei solide în acizi cu greutate moleculară relativ

mică (C_{14} — C_{21}) și mai puțin în acizi cu greutate moleculară mai mare (peste C_{22}). Acizii hidroxilați se caracterizează în special prin prezența unei proporții mai mici de acizi ω -hidroxilați.

M. Cornescu

COMPOZIȚIA LANOLINEI. STUDIUL ACIZILOR HIDROXILAȚI AI LANOLINEI TOTALE ȘI AI DIVERSELOR SALE FRAȚIUNI, F. Fawaz, C. Miet, P. Puisieux, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 1, 59—68.

Lucrarea este consacrată studiului acizilor hidroxilați ai lanolinei totale și a două din diversele sale fracțiuni (diferite tipuri de esteri). În toate cazurile acizii au fost separați în trei grupe: acizi γ -hidroxilați, acizi α -hidroxilați, acizi polihidroxilați; fiecare grupă a fost analizată prin cromatografie în fază gazoasă și spectrometrie de masă. Cromatografia în fază ga-

zoasă a fost efectuată și la esterii metilici ai acizilor și la hidrocarburile provenite prin reducerea acestora.

Analiza diverselor grupe de acizi hidroxilați demonstrează:

— acizi ai lanolinei totale: acizii α -hidroxilați cuprind acizi normali, printre care acidul cu C_{16} care este net majoritar, acizi izopari și acizi anteizoimpari. Acizii ω -hidroxilați conțin acizi normali, acizi izopari și anteizopari, în alte proporții. Greutatea moleculară a acizilor γ -hidroxilați majori este net mai mare decât a acizilor α -hidroxilați. În raport cu lucrările anterioare, s-au identificat 39 de acizi noi;

— acizi ai diverselor fracțiuni: acizii hidroxilați ai diverselor fracțiuni prezintă o serie de particularități. Natura acizilor hidroxilați care intră în compoziția diverselor tipuri de esteri este destul de apropiată de cea a acizilor hidroxilați obținuți prin saponificarea unei probe de lanolină totală.

M. Cornescu

REFERATE

STUDIU COMPARTIMENTALIZAT AL UNOR ENZIME DE LANOLINĂ
NICHOLAS, P. FRACTIONNEMENT DES ENZYMES DE LANOLINE ET ETUDE DE LEUR ACTIVITE EN PRESENCE D'UN SUBSTRAT SPECIFIQUE
Chem. Ind. (Paris), 1974, 52, 10, 2101—2104

Lucrarea este consacrată studiului compoziției chimice a lanolinei și a activității enzimelor prezente în aceasta. Pentru aceasta au fost efectuate două serii de experimente: o serie de fracționare a lanolinei și o serie de studii asupra activității enzimelor prezente în aceasta. Rezultatele obținute arată că lanolina este o sursă bogată în enzime și că acestea sunt activitate în diferite grupuri chimice.

Efectul citologic al unor alcaloizi cu nucleu purinic asupra celulei vegetale

A. Ionică, Dorina Cosma

Laboratorul de botanică, Facultatea de farmacie—București și Centrul de cercetări biologice, Cluj-Napoca

REZUMAT

În lucrare s-a urmărit influența alcaloizilor purinici, cafeină, teobromină, teofilină și a 6 derivați de sinteză ai acestora asupra celulelor vegetale epidermale ale sepalilor și petalelor unor azalee. S-a remarcat formarea unor corpusculi sferici hialini vacuolari, care în funcție de durata de tratament, ia diferite forme.

Prin determinări histochimice s-a identificat compoziția chimică a corpusculilor și se fac unele considerații asupra fenomenului de corpusculare a conținutului vacuolar sub acțiunea substanțelor cu nucleu purinic.

Formarea corpusculilor vacuolari se datorește interacțiunii dintre substanță și taninurile din vacuole și se remarcă forma, mărimea și culoarea diferită a corpusculilor formați în celulele epidermale de la un organ floral la altul, din epiderma superioară față de cea inferioară.

Problema cunoașterii efectului alcaloizilor asupra celulei vegetale, a suscitat interesul citofiziologilor. Ne referim, în special, la lucrările axate pe studiul acțiunii unor alcaloizi cu nucleu purinic — cafeina, teofilina și teobromina, sau a derivaților de sinteză ai acestora, în legătură cu perturbațiile pe care le induc la nivelul meristemelor vegetale. Alcaloizii menționați intervin defavorabil în procesul de diviziune celulară (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 24, 27), în final remarcându-se apariția de nuclei tetra- sau poliploizi, de celule bi-, tri- sau plurinucleate, cit și în membranogeneză (1, 7, 8, 9).

S. Strugger (26) a semnalat permeabilitatea deosebită pe care o dovedesc celulele vegetale față de cafeină (0,5%). Autorul consideră că acumularea cafeinei în celulele plantelor se face într-o manieră vitală, comparabilă cu fenomenul de pătrundere al coloranților vitali. Cafeina, deși are o moleculă relativ mare, pătrunde ușor în celula vegetală, probabil datorită solvirii acesteia în anumite substanțe care intră în compoziția plasmalemei și apoi a plasmei însăși. Strugger a admis că, odată cu pătrunderea cafeinei în vacuolă, se declanșează un proces de precipitare a conținutului vacuolar, ca urmare a reacției acesteia cu taninurile.

O serie de cercetări recente atestă efectul particular al cafeinei sau al altor substanțe cu nucleu purinic, asupra unor procese fiziologice la plante (1, 19, 20, 21, 22, 23, 27). S-a constatat că, în limite largi de

concentrație — 10, 100, 1 000 mg/l, cafeina stimulează fotosinteza (19, 20, 21), hidroliza rezervelor amidice din semințe (22, 23), favorizează rizogeneza și creșterea plantulelor (22), obținându-se chiar un spor în producția de semințe la unele plante (27).

Lucrarea de față prezintă unele aspecte particulare, constatate de noi în epiderma petalelor, sau a sepalilor de azalee (*Azalea* sp.) tratate cu alcaloizi de tip purinic, naturali sau de sinteză.

MATERIALE ȘI METODE

Fragmente de petale sau sepal au fost infiltrate (la vid), în apă comună, după care au fost trecute în soluțiile de cercetat și menținute astfel timp de 72 de ore. Concentrația soluțiilor a fost de 0,1%. S-a urmărit acțiunea citologică a următoarelor substanțe: cafeină; teofilină; 7-(β , γ -dihidroxipropil)-teofilină; 7-(β -hidroxipropil)-teofilină; 7-(β -hidroxietil)-teofilină; 7-propenilteofilină; 7-acetonilteofilină; teobromină și 1-(β -oxipropil)-teobromină.

Periodic, s-au efectuat observații la microscopul de cercetare tip IOR-MC 1. Cele mai reprezentative imagini sînt ilustrate în planșele I—IV. Prin reacții histologice s-a testat identificarea compoziției chimice a corpusculilor apăruiți în vacuolele celulelor, ca urmare a tratamentelor aplicate. Vitalitatea celulelor s-a verificat prin procedeul de plasmoliză a țesuturilor cu o soluție de KNO_3 1 M.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Prin absorbția și acumularea alcaloizilor de tip purinic (cafeină, teobromină, teofilină), în celulele epidermale ale petalelor și sepalilor de azalee, s-a constatat formarea în vacuole a unor corpusculi sferici, de diferite mărimi (microfotografiile din planșele I—IV). Acest fenomen se declanșează odată cu pătrunderea alcaloizilor în vacuole și se face remarcat prin apariția în sucule celular a unor minuscule sfere hialine, angrenate într-o vie mișcare browniană. Pe măsură ce se prelungește durata de tratament, deci probabil ca urmare a acumulării alcaloizilor în vacuole, corpusculii se alătură formînd, în petale, agregate fine de culoare galbenă-brună (planșa I, fig. 2), mai rar corpusculi (planșa I, fig. 3). La sepal, corpusculii se reunesc treptat, în final se formează în vacuole 1—3 sfere mari (planșele II, fig. 1, 2, 4; III, fig. 1; IV, fig. 1) sau conglomerate de corpusculi (planșele II, fig. 3, III, fig. 2).

Procesul de stabilizare după cca 48—72 de ore de tratament. Pentru a verifica vitalitatea țesutului, s-a aplicat un plasmolitic (KNO_3 1 M) și s-a constatat că celulele plasmolizează destul de repede. Permeabilitatea tonoplastului pare să se modifice, ca urmare a tratamentului cu alcaloizi de tip purinic, astfel că KNO_3 pătrunde în vacuolă și determină o „plasmolizare” a corpusculilor din interiorul acesteia (planșa IV, fig. 2 și 3). Prin intrarea plasmoliticului în vacuolă se declanșează un proces de vacuolizare a corpusculilor într-o multitudine de cavități, care treptat se contopesc unele cu altele pînă cînd, de regulă, se ajunge la un corpuscul mare, cu o membrană dublă (de diferite grosimi — planșa IV, fig. 2 și 3).

Determinările histochimice ne-au permis să punem în evidență un component proteic în membrana care delimitează corpusculul; reacția Mazia (18) a fost pozitivă, mai ales în faza de corpuscul cu membrană

Planşa I

Fig. 1. — Epiderma superioară a petalei de azalee păstrată timp de 48 de ore în apă comună.

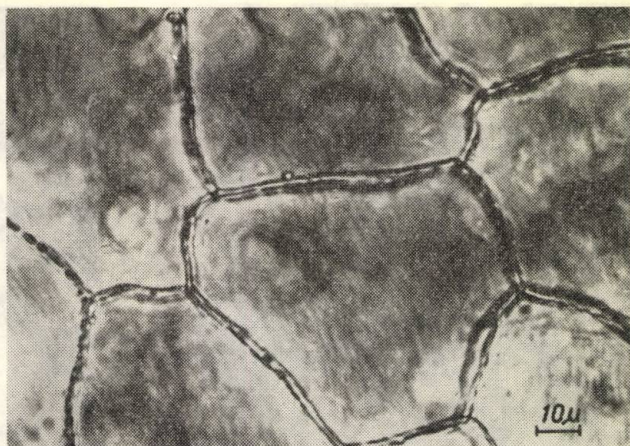


Fig. 2. — Epiderma superioară a petalei de azalee menținută 48 de ore în soluție de cafeină, în concentrație de 0,1%.

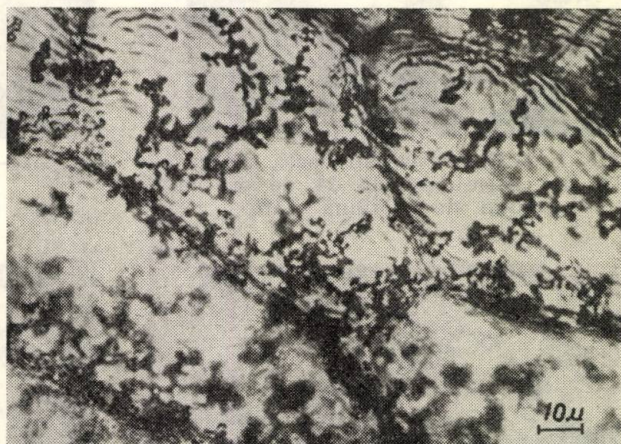
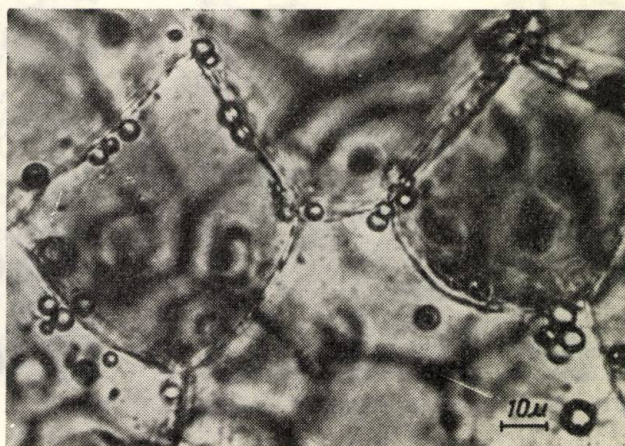


Fig. 3. — Idem în soluție de teofilină în concentrație de 0,1%.



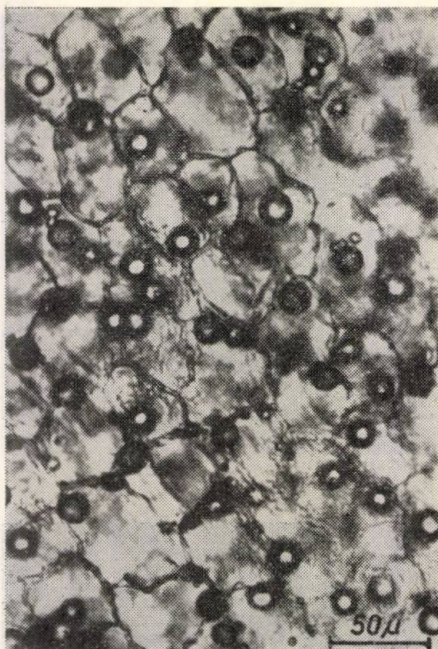


Fig. 1. — Epiderma superioară a sepa-lei de azalee păstrată 24 de ore în soluție de teofilină 0,1%.



Fig. 2. — Idem în soluție de teobromină 0,1%.



Fig. 3. — Idem în soluție de cafeină 0,1%.

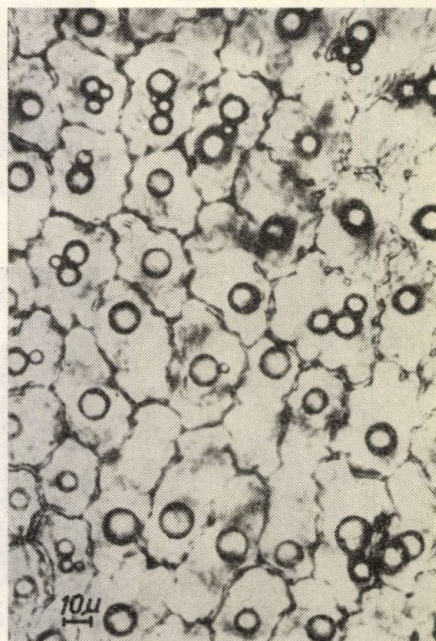


Fig. 4. — Idem în soluție de cafeină 0,1%.

dublă (planșa IV, fig. 2, 3). Pe de altă parte, cu acidul osmic 2⁰/₀ s-a putut identifica compoziția chimică a părții interioare a corpusculului și anume această reacție specifică pentru lipidele nesaturate a fost pozitivă. De altfel, Spannhoff (25) în lucrarea sa recomandă o metodă histologică de punere în evidență a lipidelor totale sau glicolipidelor prin intermediul cafeinei (1,5⁰/₀) și al benzpirenului. Menționăm că reacția cu negru de Sudan de identificare a lipidelor a fost negativă (probabil soluția alcoolică de Sudan a perturbat echilibrul fizico-chimic al corpusculului).

Planșa III

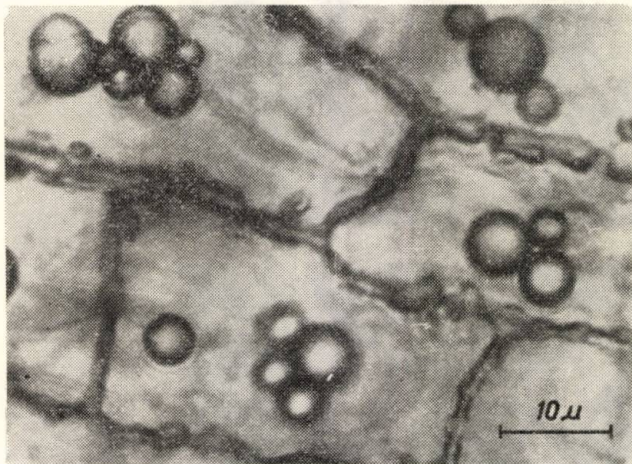


Fig. 1. — Epiderma superioară la sepală de azalee tratată 48 de ore cu cafeină 0,1⁰/₀.

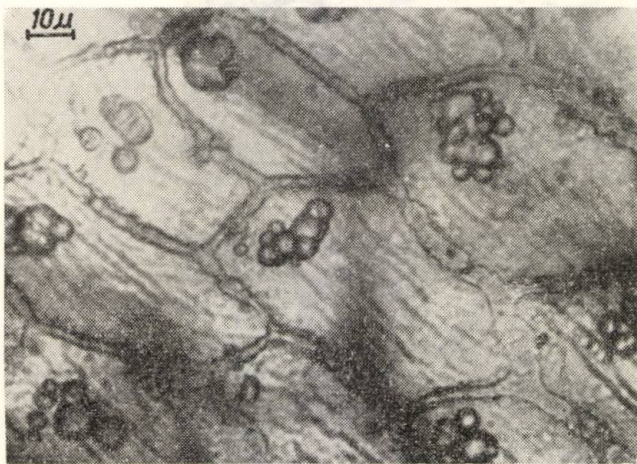


Fig. 2.

O particularitate a corpusculilor este aceea că ei adsorb colorantul natural al vacuolelor, sau de exemplu colorantul vital roșu neutru administrat țesutului din exterior.

Procesul de formare a corpusculilor nu regresează prin spălarea preparatelor cu apă, nici chiar după menținerea țesuturilor respective timp de două zile în apă.

Planşa IV

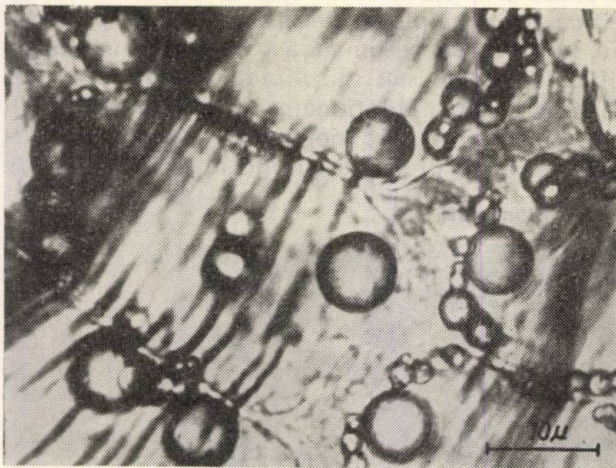


Fig. 1. — Epiderma superioară a sepalei de azalee tratată 48 de ore cu cafeină 0,1%.

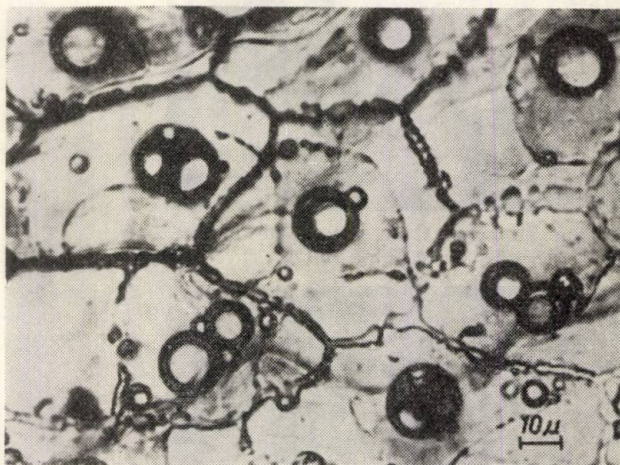


Fig. 2. — Idem, plasmolizat cu soluție NO_3K 1 M.

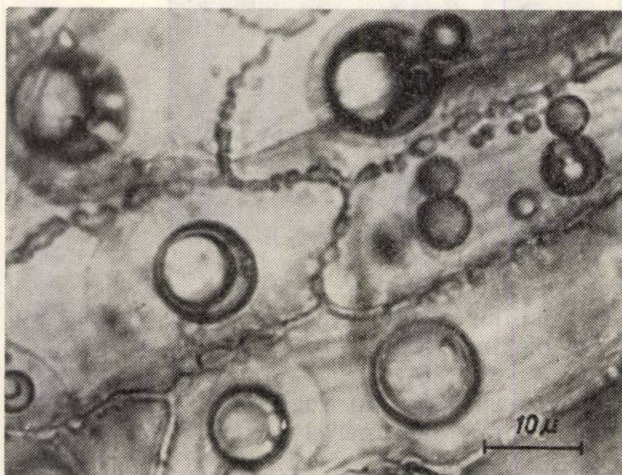


Fig. 3. — Epiderma superioară a sepalei de azalee tratată 48 de ore cu cafeină 0,1%, plasmolizată cu KNO_3 1 M și apoi deplasmolizată.

Fenomenul de corpusculare a conținutului vacuolar a mai fost descris în literatura de specialitate (2, 10) etc., tot la epidermele petalelor, în urma tratării acestora cu soluții concentrate de procaină 0,1%. Atît în cazul amintit, cît și în cel al formării corpusculilor ca rezultat al tratării celulelor petalelor cu cafeină, teofilină, teobromină, sau cu derivați de sinteză ai acestora, se produce o dezechilibrare a stării fizico-chimice a substanțelor vacuolare. Ca urmare a acestui fapt, se produce o separare de faze și se induce formarea corpusculilor. Este neîndoielnic că un rol important în evoluția fenomenului de corpusculare îl are compoziția chimică a sucului vacuolar. Astfel, corpusculii formați în vacuolele petalelor diferă ca mărime și culoare, de cei identificați în separe. De altfel, corpusculi asemănători cu cei formați în vacuolele separelor s-au putut observa și în filamentele staminale de azalee. Pe de altă parte, aspectul microscopic al epidermei diferă întrucîtva de la un organ floral la altul, astfel că în celulele epidermei superioare a petalelor și separelor fenomenul este mult mai pregnant, în comparație cu acela constatat în vacuolele celulelor epidermei inferioare. Procesul de corpusculare a conținutului vacuolar este dependent de compoziția chimică a acestuia, de particularitățile specifice ale celulelor diferitelor părți ale învelișurilor florale și nu de natura chimică diferită a alcaloizilor cu nucleu purinic a căror acțiune am testat-o.

Fenomenul de formare a corpusculilor descris de noi este diferit de acela ilustrat de Strugger în lucrarea sa (26) și interpretat de autor ca fiind datorat interacțiunii dintre cafeină și taninurile din vacuole.

BIBLIOGRAFIE

1. ACATRINEI GH. — *An. Univ. Iași*, 1972, XVIII, s. I-a, fasc. 2, 185.
2. CACHIȚĂ COSMA D., POPOVICI GH. — *Rev. roum. Botanique*, București, 1972, 17, 2, 121.
3. CONSTANTINESCU GR. D., RETEZEANU M., OȚELEANU R., CONSTANTINESCU M. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1964, 259, 2 813.
4. CONSTANTINESCU GR. D., IONICĂ A., COSMA D. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1965, 261, 3 657.
5. DEYSSON G., BENBADIS M. CL. — *J. Microscop.*, 1966, 5, 511.
6. GOSSELIN A. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1940, 210, 544.
7. IONICĂ A. — *Bull. Soc. Botanique de France*, 1967, 114, 249.
8. IONICĂ A., CACHIȚĂ COSMA D. — *Farmacia (București)*, 1969, XVII, 11, 667.
9. IONICĂ A., CIOBANU I. — *Farmacia (București)*, 1970, 8, 467.
10. IONICĂ A., CACHIȚĂ COSMA D., POPOVICI GH. — *Farmacia (București)*, 1972, XX, 2, 85.
11. KIHLMAN B. A. — *Hereditas (Lund.)*, 1949, 35, 199 ; *Hereditas (Lund.)*, 1949, 35, 593 ; *Exp. Cell Res.*, 1955, 8, 345.
12. KIHLMAN B. A., LEVAN A. — *Hereditas (Lund.)*, 1949, 35, 109.
13. LISON L. — *Histochimie et cytochimie animale*, 1960, Paris, vol. I—II.
14. MAINX F. — *Zoolog. Jahr. Abt. Allg. Zoologie*, 1942, 41, 553.
15. MANGENOT G., CARPENTIER S. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1944, 138, 232.
16. MAZIA D. P., BRENER P. A., ALFERT M. — *Biol. Bull.*, 1953, 104, 57.
17. POPOVICI N., GOGEA V. — *An. Univ. Iași*, 1971, XVII, 2, s. a II-a, 263.
18. POPOVICI N., ȘTEFAN N. — *An. Univ. Iași*, 1971, XVII, 12, s. a II-a, 273.
19. POPOVICI N., POPOVICI D., BUMBĂCESCU E. — *An. St. Univ. Iași*, 1972, XVIII, s. a II-a, 1, 37.
20. POPOVICI N., BUMBĂCESCU E., POPOVICI D. — *An. St. Univ. Iași*, 1972, XVIII, s. a II-a, fasc. 2, 277.
21. POPOVICI N., CIREȘ M. — *An. St. Univ. Iași*, 1973, XIX, s. a II-a, fasc. II, 281.
22. SHIGENAGA M. — *Cytologia*, 1937, 464.

23. SPANHOFF D. — Einführung in die Praxis der Histochemie, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1967.
24. STRUGGER S. — Praktikum des Zell und Gewebephysiologie des Pflanze, 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1949.
25. TUDOSE I., STRAT A. — *An. Șt. Univ. Iași*, 1973, XIX, s. a II-a, fasc. 2, 430.

Articol intrat în redacție la 30. III. 1974.

Indicele de clasificare : 547.857.1 : 547.94

SUMMARY

A. Ionică, Dorina Cosma — THY CYTOLOGIC EFFECT OF SOME ALKALOIDS WITH A PURINE NUCLEUS ON PLANT CELLS

The present investigation was designated to study of the influence of purine, caffeine, theobromine, theophylline alkaloids and 6 of their synthetic derivatives on the epidermal cells of azalea petals and sepals. Worthy of note was the formation of vacuolar hyaline spherical bodies which took on various shapes in terms of the duration of the treatment.

The chemical composition of the hyaline bodies was determined by histochemical methods. The authors discuss the formation of these bodies in the vacuoles under the action of substances with a purine nucleus.

The formation of vacuolar bodies is attributed to the interaction between the substances and the tannin in the vacuoles; the shape, size and colour of these hyaline bodies in the epidermal cells differ from one floral organ to the other, from the upper to the lower epidermal layers.

РЕЗЮМЕ

A. Ионикэ, Дорина Косма — ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НЕКОТОРЫХ ОБЛАДАЮЩИХ ПУРИНОВЫМ ЯДРОМ АЛКАЛОИДОВ В ОТНОШЕНИИ РАСТИТЕЛЬНОЙ КЛЕТКИ

Авторы исследовали влияние пуриновых алкалоидов кофеина, теобромина, теофилина, а также и 6 производных синтеза — на эпидермальные растительные клетки лепестков и чаше — листиков некоторых азалей. Было отмечено образование сферических гиалиновых вакуолярных корпскулов, которые — в зависимости от продолжительности обработки, были в различных формах.

При помощи гистохимических определений был установлен химический состав корпскулов и авторы высказывают ряд соображений относительно образования веществ.

Образование васкуолярных корпскулов происходит благодаря взаимодействию между веществом и танинами вакуолей: наблюдаются различные форма, размеры и цвет корпскулов, образовавшихся в эпидермальных клетках каждого цветочного органа в отдельности — из верхней эпидермы по сравнению с нижней эпидермой.

Acțiunea unor produși de sinteză din grupa hidrazidelor asupra algei verzi *Scenedesmus acutus* (I)

S. Pop, Viorica Aruștei, Aurelia Mărie, Michaela Pitea

Disciplina de farmacodinamie, I.M.F. Cluj-Napoca (Prof. S. Pop). Disciplina de chimie farmaceutică, I.M.F. Cluj-Napoca (Prof. V. Arieșan)

REZUMAT

Autorii urmăresc acțiunea hidrazidei izonicotinice, hidrazidei nicotinică, hidrazidei benzensulfonamidoglicinei și hidrazidei tosilglicinei, asupra creșterii și multiplicării algei *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod. în culturi de laborator.

Pe baza rezultatelor obținute, se arată că toate substanțele cercetate acționează asupra celulelor de *Scenedesmus* în strinsă dependență de structura chimică și concentrația de substanță realizată în mediul de cultură. Efectele inhibitoare cele mai semnificative s-au obținut de la concentrația de 0,02 g¹⁰⁰ până la 1 g¹⁰⁰, ele fiind direct proporționale cu doza.

Dintre substanțele utilizate în cercetare, hidrazida izonicotinică și hidrazida nicotinică s-au dovedit cele mai active citostatice asupra algei, urmate de hidrazida tosilglicinei. Cea mai puțin activă s-a remarcat a fi hidrazida benzensulfonamidoglicinei.

Hidrazidele reprezintă o grupă mare de substanțe cu largă utilizare în practica medicală, în cele mai diferite afecțiuni. Relația dintre structura chimică și acțiunea farmacodinamică arată că unii derivați de hidrazidă exercită efecte asupra sistemului nervos central, iar alții acționează tuberculostatic (5, 12).

Descoperirea proprietăților bacteriostatice ale nicotinamidei de către Chorine în 1945 și evidențierea proprietăților tuberculostatice ale hidrazidei acidului izonicotinic de către Fox și colab. în 1952 (12), au dus la numeroase și ample cercetări în domeniul obținerii de produși noi de sinteză din grupa hidrazidelor.

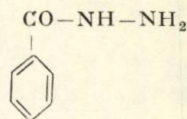
Pe lângă alte metode de screening farmacodinamic experimental, pentru elucidarea unor mecanisme biochimice care stau la baza acțiunii hidrazidei acidului izonicotinic și a derivaților de hidrazidă, un loc din ce în ce mai mare îl ocupă testele vegetale, fitofarmacodinamice, care caută să stabilească relația între activitatea bacteriostatică și intensitatea acțiunii antimitotice asupra celulelor vegetale (2, 3, 4, 6).

Plecând de la aprecierea valorii testelor vegetale în studiul activității farmacodinamice a hidrazidei acidului izonicotinic și a derivaților lui, în această lucrare ne-am propus să urmărim pe alga *Scenedesmus acutus* eventuala acțiune antimitotică a patru substanțe: hidrazida izonicotinică, hidrazida nicotinică, hidrazida benzensulfonamidoglicinei și

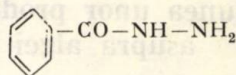
hidrazida tosilglicinei, sintetizate la disciplina de Chimie farmaceutică I.M.F. Cluj-Napoca.

Formula chimică de structură, a substanțelor luate în lucru, este următoarea :

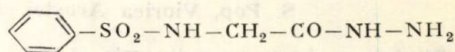
I. Hidrazida izonicotinică :



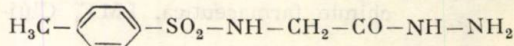
II. Hidrazida nicotinică :



III. Hidrazida benzensulfonamidoglicinei :



IV. Hidrazida tosilglicinei :



MATERIAL ȘI METODĂ

Acțiunea citostatică a substanțelor a fost urmărită pe alga verde monocelulară *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod. test fitofarmacodinamic introdus de disciplina de Farmacodinamie în controlul biologic al medicamentelor (7, 8, 9).

Pentru experiențe am utilizat eprubete obișnuite, prevăzute cu dop de vată învelit în tifon. După sterilizarea materialului, am introdus în fiecare eprubetă câte 10 ml mediu nutritiv Benecke și 0,2 ml dintr-o suspensie omogenizată de algă.

Pentru fiecare substanță luată în lucru, am utilizat 40 de eprubete grupate în 8 loturi, realizând 4 serii de experiențe paralele. Primul lot al fiecărei serii de experiențe are ca mediu nutritiv pentru alga *Scenedesmus* numai soluția Benecke (modificată după Peterfi St.) și servește drept martor. Începînd de la al doilea lot, mediul nutritiv conține substanțele de cercetat în concentrațiile : 1/1 000 000 ; 1/500 000 ; 1/100 000 ; 1/50 000 ; 1/10 000 și 1/1 000.

S-a urmărit la însămînțare, apoi la intervale de 14 zile, timp de 56 de zile, modificările numerice și morfologice ale celulelor de *Scenedesmus* la microscop pe lama Buerker și, în paralel, biomasa celulară colorimetric.

Cu ajutorul fotometrului Pulfrich (Zeiss) am citit modificările biomasei culturilor, colorimetric, acestea fiind exprimate prin gradul de extincție al suspensiilor omogenizate de algă.

REZULTATE

Acțiunea hidrazidei izonicotinice și a hidrazidei nicotinică asupra celulelor de *Scenedesmus acutus* este redată în figura 1 și figura 2.

În tabelul I, se prezintă comparativ față de martor (soluția minerală Benecke modificată după Peterfi St.), acțiunea inhibitorie a H.I.N (I) și a hidrazidei nicotinică (II) asupra culturilor de *Scenedesmus* în timp.

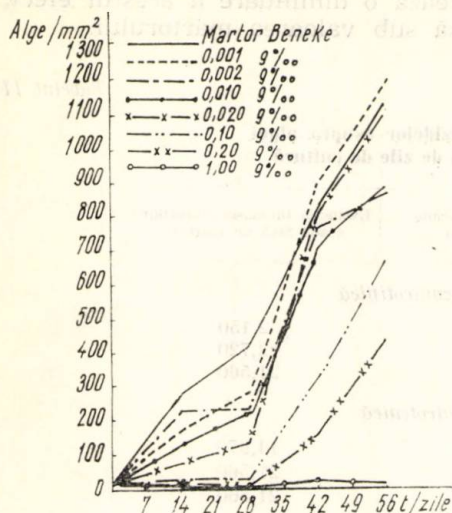


Fig. 1. — Hidrazida izonicotinică (H.I.N.)

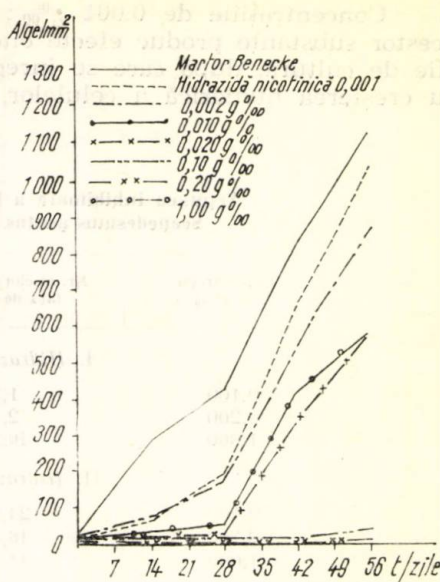


Fig. 2. — Hidrazida nicotinică.

Tabelul I

Acțiunea hidrazidelor asupra multiplicării celulelor de *Scenedesmus acutus*

Concentrația în g‰	La însămânțare		14 zile		28 de zile		42 de zile		56 de zile	
	Alge mm²	E	Alge mm²	E	Alge mm²	E	Alge mm²	E	Alge mm²	E

I. Hidrazida izonicotinică

Martor :	28,0	0,015	283,4	0,135	429,8	0,198	834,4	0,410	1128	0,539
0,001	28,0	0,015	166,2	0,103	279,0	0,178	894,2	0,434	1186,8	0,543
0,002	26,8	0,015	229,8	0,115	234,2	0,172	765,6	0,298	869,8	0,444
0,010	26,2	0,015	135,6	0,044	228,0	0,169	718,4	0,270	897,0	0,482
0,020	27,6	0,015	74,4	0,025	133,8	0,139	811,4	0,408	1191,2	0,523
0,100	27,2	0,015	29,0	0,014	25,8	0,014	327,0	0,200	660,8	0,252
0,200	28,4	0,015	21,6	0,010	11,8	0,010	151,0	0,068	449,0	0,198
1,000	27,4	0,015	17,6	0,010	5,8	0,007	33,2	0,020	24,4	0,025

II. Hidrazida nicotinică

0,001	27,6	0,015	70,2	0,042	192,8	0,132	640,6	0,179	988,4	0,328
0,002	27,8	0,015	76,6	0,042	183,8	0,126	549,0	0,152	865,4	0,317
0,010	28,0	0,015	46,2	0,024	54,4	0,047	418,4	0,124	580,6	0,227
0,020	28,8	0,015	26,4	0,017	35,2	0,033	345,0	0,100	868,2	0,276
0,100	29,2	0,015	20,8	0,015	26,8	0,020	17,6	0,007	45,2	0,036
0,200	29,6	0,015	17,8	0,015	11,6	0,015	15,0	0,015	28,0	0,025
1,000	28,6	0,015	18,2	0,015	11,6	0,015	12,6	0,015	25,4	0,025

În tabelul II redăm valorile procentuale raportate la martor, a celor două hidrazide, în concentrațiile care prezintă acțiunea inhibitoare cea mai intensă.

Din analiza acestor date rezultă că atât H.I.N. cât și hidrazida nicotinică exercită o acțiune biologică asupra multiplicării și creșterii celulelor de *Scenedesmus*.

Concentrațiile de 0,001 g⁰/₀₀ ; 0,002 g⁰/₀₀ ; 0,01 g⁰/₀₀ și 0,02 g⁰/₀₀ ale acestor substanțe produc efecte citostatice mai intense în primele 28 de zile de cultură, după care se înregistrează o diminuare a acestui efect, cu creșterea numerică a celulelor, însă sub valoarea martorului.

Tabelul II

**Acțiunea inhibitoare a hidrazidelor asupra algei
Scenedesmus acutus la 56 de zile de cultură**

Concentrația în g ⁰ / ₀₀	Nr. algelor/mm ² scade față de martor	Extincția biomasei culturilor scade față de martor
I. Hidrazida izonicotinică		
0,100	1,750	2,150
0,200	2,510	2,720
1,000	46,220	21,560
II. Hidrazida nicotinică		
0,100	24,950	14,970
0,200	46,260	21,560
1,000	44,409	21,560

Concentrațiile cele mai intens citostatice sînt de 0,100 g⁰/₀₀ ; 0,200 g⁰/₀₀ și 1,00 g⁰/₀₀ pentru ambele substanțe, hidrazida nicotinică fiind mai activă. În cazul utilizării H.I.N. în concentrație de 0,200 g⁰/₀₀, valorile numerice sînt apropiate de cele obținute sub acțiunea hidrazidei nicotinique pînă la 28 de zile de cultură. În cazul primei substanțe, se observă după această dată o creștere intensă a numărului de celule pînă în ziua 56-a de cultură, fără a se atinge valoarea martorului. Sub acțiunea hidrazidei nicotinique, la aceeași concentrație, creșterea numerică a celulelor de algă în intervalul zilelor a 28-a — a 56-a de cultură este nesemnificativă față de martor.

Concentrațiile de 1 g⁰/₀₀ ale ambelor substanțe acționează net în mod citostatic, efect ce se menține pe toată perioada urmărită, semnalindu-se modificări ale celulelor : scăderea dimensiunii acestora, apariția celulelor sferice izolate, intens pigmentate ; sub acțiunea H.I.N. se evidențiază, la această concentrație, apariția lizei celulelor, ceea ce conduce la distrugerea culturilor.

Comparativ cu H.I.N. și cu hidrazida nicotinică, hidrazida benzen-sulfonamidoglicinei, prezintă activitate biologică diferențiată, în sensul că, la concentrațiile mici (0,001 g⁰/₀₀ ; 0,002 g⁰/₀₀ și 0,01 g⁰/₀₀), apare o acțiune stimulatorie. Activitatea citostatică se evidențiază numai la concentrațiile de 0,02 g⁰/₀₀ ; 0,100 g⁰/₀₀ ; 0,200 g⁰/₀₀ și 1,00 g⁰/₀₀ — intensitatea acțiunii citostatice fiind direct proporțională cu concentrația acestei hidrazide (fig. 3, tabelul III).

În tabelul IV sînt redată valorile procentuale, raportate la martor, ale celor două hidrazide derivate din glicină : hidrazida benzen-sulfonamidoglicinei și hidrazida tosilglicinei, în concentrațiile care prezintă acțiunea inhibitoare cea mai intensă.

Hidrazida tosilglicinei, comparativ cu hidrazida benzen-sulfonamidoglicinei, acționează mult mai intens citostatic, în acest caz observîndu-se apariția unui efect stimulator numai la concentrația cea mai mică utilizată : 0,001 g⁰/₀₀ (fig. 4).

Efectul citostatic care se înregistrează sub acțiunea concentrațiilor de 0,002 g‰ și 0,01 g‰ este slab, valorile fiind apropiate de martor; pentru concentrațiile de 0,02 g‰; 0,100 g‰; 0,200 g‰ și 1 g‰, inten-

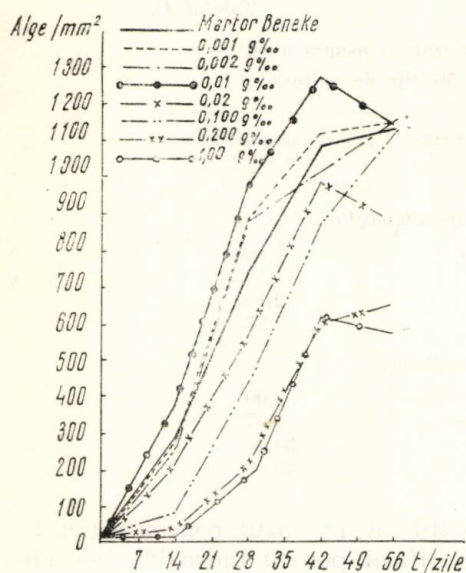


Fig. 3. — Hidrazida benzensulfonamidoglicinei.

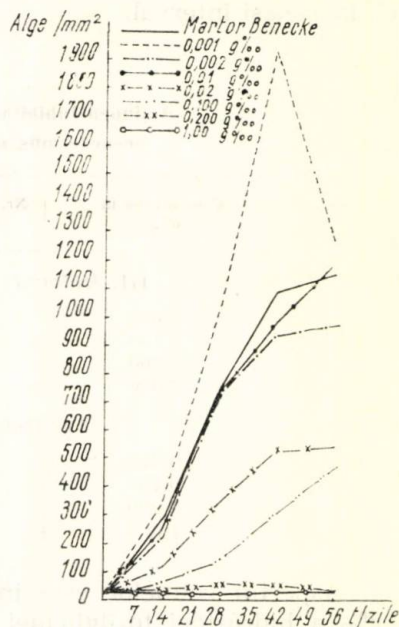


Fig. 4. — Hidrazida tosilglicinei.

Tabelul III

Acțiunea hidrazidelor asupra multiplicării celulelor de *Scenedesmus acutus*

Concentrația în g‰	La însămânțare		14 zile		28 de zile		42 de zile		56 de zile	
	Alge mm²	E	Alge mm²	E	Alge mm²	E	Alge mm²	E	Alge mm²	E

III. Hidrazida benzensulfonamidoglicinei

Martor	23,2	0,015	282,2	0,112	741,2	0,219	1 081,0	0,324	1 135,0	0,43
0,001	23,0	0,010	281,6	0,112	876,6	0,250	1 117,2	0,336	1 153,0	0,428
0,002	25,4	0,010	276,2	0,109	875,6	0,250	1 019,6	0,310	1 151,6	0,473
0,010	25,8	0,010	373,4	0,133	975,2	0,311	1 270,0	0,429	1 141,4	0,454
0,020	24,4	0,010	223,6	0,084	561,0	0,220	990,2	0,321	879,0	0,258
0,100	25,0	0,015	98,8	0,045	427,0	0,174	874,6	0,249	1 114,0	0,273
0,200	25,4	0,015	45,6	0,029	209,2	0,070	603,4	0,129	648,4	0,200
1,000	25,0	0,015	29,2	0,025	186,6	0,062	621,2	0,128	576,4	0,189

IV. Hidrazida tosilglicinei

0,001	27,8	0,015	332,8	0,181	1019,8	0,544	1 931,4	0,582	1 290,2	0,630
0,002	28,9	0,015	228,0	0,129	737,6	0,392	933,8	0,464	965,8	0,470
0,010	27,8	0,015	246,8	0,139	736,8	0,400	976,8	0,468	1 173,8	0,591
0,020	27,8	0,015	118,2	0,047	339,8	0,122	519,2	0,136	540,4	0,143
0,100	29,2	0,015	60,4	0,020	141,8	0,060	305,6	0,146	452,2	0,111
0,200	28,2	0,015	37,6	0,015	53,0	0,019	50,6	0,020	42,2	0,012
1,000	28,2	0,015	28,0	0,015	20,8	0,010	35,4	0,010	34,8	0,018

sitatea acțiunii citostatice este direct proporțională cu concentrația utilizată. Sub acțiunea acestei hidrazide în concentrație de 1 g⁰/₀₀, se obțin valori de 32,614 ori mai mici, comparativ cu martorul, la 56 de zile de cultură, față de 1,963 ori mai mici la hidrazida benzensulfonamidoglicinei, la același interval.

Tabelul IV

**Acțiunea inhibitoare a hidrazidelor asupra algei
Scenedesmus acutus la 56 zile de cultură**

Concentrația în g ⁰ / ₀₀	Nr. algelor/mm ² scade față de martor	Extincția biomasei culturilor scade față de martor
III. Hidrazida benzensulfonamidoglicinei		
0,020	1,270	1,660
0,100	1,018	1,575
0,200	1,750	2,150
1,000	1,965	2,275
IV. Hidrazida tosilglicinei		
0,020	2,100	3,007
0,100	2,512	3,073
0,200	26,890	35,803
1,000	32,614	43,00

Aspectul celulelor este intens modificat în cazul concentrației de 1 g⁰/₀₀ a hidrazidei tosilglicinei și nemodificat pentru hidrazida benzensulfonamidoglicinei la aceeași concentrație.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Literatura de specialitate menționează ca unul dintre mecanismele de acțiune ale H.I.N. asupra bacilului Koch, inhibiția multiplicării acestuia prin producerea sintezei anormale a proteinelor, fapt ce se poate transpune și în cazul algei monocelulare *Scenedesmus acutus*, caracterizată printr-un conținut ridicat în proteine — 37,1031% — pentru mediul de cultură Knop-Prongsheim (1).

Deysson G. și Rollen A. (4) în experimentarea H.I.N. pe testul *Pisum*, cât și a derivaților înrudiți pe celula vegetală (10), arată că mecanismul de acțiune al acestora este mitodepresiv și mitostatic, cu inhibiția intrării în cineză, urmată de o acumulare a profazelor; autorii evidențiază existența unui paralelism între aceste efecte citologice și acțiunea tuberculostatică a derivaților.

În cazul celor două hidrazide derivate din glicină — hidrazida benzensulfonamidoglicinei și hidrazida tosilglicinei — mecanismul de acțiune îl considerăm a fi legat mai cu seamă de gruparea sulfanilamido din structură. Această ipoteză se bazează pe cercetările lui Schopfer J. F. (11), care studiază sensibilitatea unor alge verzi la sulfanilamidă, cât și pe cercetările noastre privind acțiunea Neoxazolului asupra algei *Scenedesmus acutus* (9), când s-au obținut efecte nete de inhibiție a înmulțirii și creșterii celulelor.

CONCLUZII

Din cercetarea acțiunii celor patru substanțe de sinteză din grupa hidrazidelor asupra creșterii și multiplicării celulelor de *Scenedesmus*, rezultă următoarele :

1. Cele patru hidrazide prezintă o acțiune inhibitoare asupra multiplicării celulelor de *Scenedesmus*.

2. Acțiunea biologică exercitată de concentrațiile mici (0,001 g⁰/₀₀ ; 0,002 g⁰/₀₀ ; 0,01 g⁰/₀₀ și 0,02 g⁰/₀₀) asupra multiplicării celulelor este slab inhibitoare și inconstantă în cazul hidrazidei benzensulfonamidoglicinei, pentru concentrațiile de 0,001 g⁰/₀₀ ; 0,002 g⁰/₀₀ și 0,01 g⁰/₀₀, iar în cazul hidrazidei tosilglicinei pentru concentrația de 0,001 g⁰/₀₀, apare un efect stimulator asupra creșterii celulelor.

3. Prin creșterea concentrației hidrazidelor : 0,02 g⁰/₀₀ ; 0,100 g⁰/₀₀ ; 0,200 g⁰/₀₀ și 1 g⁰/₀₀, intensitatea efectului inhibitor crește, fiind maxim pentru concentrație de 1 g⁰/₀₀ la toate intervalele de timp considerate.

4. Structura chimică influențează în mod evident activitatea citostatică a compușilor ; dintre hidrazidele testate, hidrazida izonicotinică și hidrazida nicotinică s-au dovedit cele mai active.

5. Cele două hidrazide derivate din glicină s-au dovedit a fi mai puțin active decât primele două substanțe.

6. Comparând acțiunea inhibitoare a acestor două substanțe derivate din glicină, rezultă că hidrazida tosilglicinei este cea mai intens citostatică.

BIBLIOGRAFIE

1. ARUSTEI VIORICA — Cercetări farmacognostice pentru valorificarea algei *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., Teză de doctorat, I.M.F., Cluj, 1971.
2. DEYSSON G. — These doct. Pharm. (Etat), Paris, 1948.
3. DEYSSON G., ROLLEN ALICE — Action de deux dérivés de l'isonicotylhydrazide (pasiniazide et sulfoniazide) sur la division des cellules végétales, *Ann. pharm. franç.*, 1958, 4, 314—326.
4. DEYSSON G., ROLLEN ALICE — Sur le mécanisme biochimique de l'action de l'isonicotylhydrazide. Recherches à l'aide du test *Pisum*, *Ann. pharm. franç.*, 1961, 19, 6, 317—330.
5. GHEORGHIU P., STROESCU V. — Elemente de farmacologie aplicată. Ed. medicală, București, 1965.
6. MASCRE M., DEYSSON G. — Action du para-amino-salicylate de sodium (PAS-Na) sur la division des cellules végétales, *Ann. pharm. franç.*, 1950, VIII, 9—10, 604—612.
7. POP S., GAGIU F., ARUSTEI VIORICA, CSAVASSY CY. — Acțiunea citostatică a unor derivați uretanici asupra algei *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1965, 11, 3—4, 412—414.
8. POP S., GAGIU F., ARUSTEI VIORICA, KORY M., CSAVASSY GY., TOMUS C., BEDESEL ELENA — Acțiunea citostatică a 2-alil-amino-4-metil-5-acetil-tiazol și 2-amino-4-etil-5-metil-tiazol, determinată pe alga verde monocelulară *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., *Farmacia* (București), 1968, XVI, 7, 405—408.
9. POP S., VIORICA ARUSTEI — Testarea fitofarmacodinamică a Neoxazolului asupra algei *Scenedesmus acutus*, *Farmacia*, (București), 1973, XXI, 10, 591—601.
10. ROLLEN ALICE, DEYSSON G. — Action du thioamide izonicotinique, de l'éthionamide et de l'iproniazide sur la division des cellules végétales, *Ann. pharm. franç.*, 1965, 23, 3, 187—196.

11. SCHOPFER J. F. — Sensitivity of cultivated green algae to sulfanilamide under autotrophic and heterotrophic conditions, Ber. Schweiz. Bot. Ges., 1968, 78, 16—65.
12. VALETTE G. — Precis de pharmacodynamie, Ed. Masson, Paris, 1964.

Articol intrat în redacție la : 25. I. 1974.

Indicele de clasificare : 582.263 : 547.298.6

SUMMARY

S. Pop, Viorica Arustei, Aurelia Mărie, Michaela Pitea — THE ACTION OF SOME SYNTHETIC PRODUCTS OF THE HYDRAZIDE GROUP ON THE GREEN SCENEDESMUS ACUTUS ALGA (I)

A study was carried out concerning the action of isonicotinic hydrazide, nicotinic hydrazide, benzensulphonamidoglycin hydrazide and tosylglycine hydrazide on the growth and multiplication of the green alga *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., in laboratory cultures.

The results obtained showed that all the substances investigated act upon the *Scenedesmus* cells in close dependence upon the chemical structure and concentration of the substances in the culture medium. The most significant inhibitory effects were obtained at concentrations of 0.02 g per thousand up to 1 g per thousand, being directly proportional to the dose.

The most active cytostatic effect upon the alga was obtained with isonicotinic and nicotinic hydrazide, followed by tosylglycin hydrazide, and the poorest effect with benzensulphonamidoglycin hydrazide.

РЕЗЮМЕ

С. Поп, Виорика Аруштей, Аурелия Мэрие, Михаела Питя — ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОДУКТОВ СИНТЕЗА ИЗ ГРУППЫ ГИДРАЗИДОВ НА ЗЕЛЕНУЮ ВОДОРОСЛЬ *SCENDETMUS ACUTUS*. СООБЩЕНИЕ I

Авторы исследовали действие изоникотинового гидразида, никотинового гидразида, гидразида бензенсульфонамидов глицина и гидразида тосилглицина — на рост и размножение водоросли *Scenedesmus acutus* (Meyen) — в лабораторных культурах.

На основании полученных результатов указывается, что все исследованные вещества действуют на клетки водоросли *Scenedesmus* в тесной зависимости от химической структуры и концентрации примененного в культурной среде вещества. Наиболее значительное тормозящее действие было отмечено при концентрациях от 0,02 г % до 1 г / ∞ , когда отмечается прямая пропорциональность в зависимости от дозы.

Среди использованных в исследованиях препаратов изоникотиновый гидразид и никотиновый гидразид оказались наиболее активно действующими — цитостати² ческими препаратами в отношении водоросли, после которых следует гидразид тосилглицина. Наименее активным оказался гидразид бензенсульфамид глицина.

Studiul analitic al unor produși gliceridici indigeni, în vederea utilizării lor ca baze de unguent

Nota 1

Petra Ban, Maria Mihăilescu

Laboratorul de tehnică farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

Condițiile de calitate, valoarea indizilor, temperatura de topire și solidificare a unor uleiuri hidrogenate realizate în țara noastră pot sta la baza folosirii lor ca baze de unguent.

În acest fel se pot realiza unguente de suprafață iar prin asociere cu emulgatori, unguent de profunzime.

Țara noastră dispune de numeroase materii prime vegetale, animale și minerale; de aici, importanța acordată valorificării cât mai judicioase a acestora.

Fabricile de ulei realizează sonitul și planctolul, prin hidrogenarea uleiului din floarea soarelui purificat și neutralizat. Prin adăugarea hidrogenului în anumite condiții, are loc saturarea totală sau parțială a dublelor legături existente în moleculele acizilor grași din constituția gliceridelor.

În urma hidrogenării catalitice, gliceridele suferă trei modificări mai importante:

- saturarea parțială sau totală a legăturilor nesaturate, de către hidrogen, când rezultă compuși mai saturați, cu puncte de topire mai înalte (acidul stearic din oleic care rezultă din linolic);

- izomerizarea, acidul oleic forma *cis* trece în izomerul său *trans*, acidul elaidic, solid;

- în funcție de condițiile de lucru rezultă produși, dintre care unii au proprietăți emulsionate.

Hidrogenarea se produce selectiv, în ordinea descrescândă a gradului de nesaturare (acizi polinesaturați, acizi trinesaturați, dinesaturați, nemonesaturați și saturați). Prin urmare, acidul oleic se va transforma în acid stearic numai după ce tot acidul linolenic s-a hidrogenat, trecând în acid linolic și apoi în oleic, stearic.

Procesul de hidrogenare se conduce dependent de scopul urmărit.

Uleiurile hidrogenate sînt oficializate sub denumirea de *Adeps solidus* în *Deutsches Arzneibuch*, ed. a VII-a, *Pharmacopoea Helvetica*, ed. a V-a, *Pharmacopée Française*, ed. a VIII-a, *Pharmacopoea Hungarica*, ed. a VI-a și sînt folosite ca excipienți la prepararea supozitoarelor (1).

Uleiurile hidrogenate au o consistență solidă și nu-și modifică constantele de incorporare a unor substanțe medicamentoase. Sînt conservabile (2) și cedează substanțele active conținute (3). Asupra țesuturilor nu prezintă o acțiune iritantă, fiind bine tolerate (4).

Studiul experimental efectuat de noi are la bază introducerea sonitului și a planctolului ca bază de unguent în practica farmaceutică. Ele sînt uleiuri hidrogenate, constituite din gliceride care conțin în structura lor acizi grași cu lanț scurt, care după cum se știe favorizează penetrația prin piele (5).

Sonitul și planctolul sînt mase compacte, ceroase, omogene, alb-gălbui, fără gust, cu miros caracteristic, solubile în eter etilic, cloriform, benzen, eter de petrol, sulfură de carbon. Sînt puțin solubile în alcool etilic și practic insolubile în apă.

Au puncte de topire și solidificare cuprinse între 32° și 44°, dependent de gradul de hidrogenare.

Determinarea caracterelor chimice a constat în cercetarea constantelor chimice, denumite indici, care permit controlul calității în determinarea monogliceridelor conținute care comunică putere emulsionantă, precum și a nesaponificabilului, care reprezintă partea nelipidică a uleiului și este nefavorabilă penetrării (5).

Rezultatele obținute prin determinarea indicilor sînt trecute în tabelul I. Ele au fost efectuate conform Farmacopeei române ed. a VIII-a și Farmacopeei franceze, ed. a VIII-a.

Tabelul I

Indici	Sonit	Planctol	Prevederi din farmacopee
Aciditate	0,38	0,40	= sau 1
Hidroxil	26,74	28,62	cel mult 30
Peroxid	16,39	22,38	cel mult 40
Saponificare	194	187	185—198
Iod	5,18	6,12	cel mult 7

Din analiza tabelului reiese că indicii se încadrează în prevederile farmacopeelor.

În tabelul II sînt redată rezultatele obținute în determinarea substanțelor nesaponificabile, conținutul în apă și determinarea cenușei sulfurice.

Tabelul II

Determinarea în g %	Sonit	Planctol
Substanțe nesaponificate	0,35	0,50
Conținut în apă	0,28	0,15
Cenușa sulfurică	0,1208	0,1512

Determinarea substanțelor nesaponificabile s-a făcut conform Farmacopeei franceze ed. a VIII-a, iar conținutul în apă și cenușa sulfurică după Farmacopeea română, ed. a VIII-a.

Deoarece farmacopeele prevăd ca la aceste produse, nesaponifiabilele nu trebuie să depășească 0,6⁰/₀, sonitul și planctolul se încadrează, după cum reiese din tabel, în aceste limite. Conținutul în apă și cenușă se încadrează, de asemenea, în limitele prevăzute la aceste produse.

În ceea ce privește controlul purității acestor substanțe, s-au identificat arsenul și metalele grele, conform F.R. VIII. Aceste impurități s-au găsit sub limita prevăzută în F.R. VIII.

Cunoașterea cantității de monogliceride ca parte constituantă a excipienților gliceridici ne indică potențialul de emulsionare a apei al acestor substanțe, ca factor important în procesul de cedare a substanțelor active.

Determinarea s-a efectuat conform metodei de dozare prevăzută în Farmacopeea franceză, ed. a VIII-a, care se bazează pe acțiunea oxidantă a acidului periodic asupra polialcoolilor cu grupe hidroxil în poziția cis, respectiv asupra monogliceridelor. Excesul de acid periodic se determină prin dozarea iodului elementar rezultat din reacția de oxidare cu tiosulfat de sodiu.

Conținutul în monogliceride al gliceridei de semisinteză din import este de 6,53 g⁰/₀, la sonit de 0,83⁰/₀, iar la planctol de 1,90⁰/₀.

Prin urmare, au o capacitate de emulsionare mai slabă, din care cauză, atunci când este nevoie, se va asocia un emulgator.

Datorită compoziției, pot fi folosiți atât pentru unguentele de suprafață, cit și pentru cele de profunzime, dacă se asociază cu un emulgator.

CONCLUZII

— Condițiile de calitate, valoarea indicilor caracteristici acestor substanțe se încadrează în prevederile farmacopeelor.

— Temperatura de topire și solidificare este corespunzătoare scopului terapeutic urmărit.

— Când este necesară emulsionarea, se vor asocia cu emulgatori.

BIBLIOGRAFIE

1. PASIA AL., VERBUTĂ ANETA și colab. — *Farmacia* (București), 1973, 3, 163—167.
2. GSTIRNER F. — *Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung*, Ed. F. Encke, Stuttgart, 1960, p. 436—439.
3. KEDVESSY G., MEZEY G. — *Pharm. Ind. (Autendorf)*, 1967, Heft 4, 313—318.
4. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — *Substanțe auxiliare farmaceutice*, 1969, 31, 278, 429.
5. VALETTE GUILLAUME, FRANÇOIS MARIE-THÉRÈSE, SOBRIN ELSA — *Ann. pharm. franç.*, 1963, 9—10, 667—673.

Articol intrat în redacție la : 21. VII. 1974.

Indicele de clasificare : 615.415.7

SUMMARY

Petra Ban, Maria Mihăilescu — ANALYTICAL STUDY OF SOME INDIGENOUS GLYCERIDE PRODUCTS IN VIEW OF THEIR UTILIZATION AS OINTMENT BASES. NOTE I

The quality, value of the indices, melting temperature and solidification of some hydrogenate oils prepared in the country were determined with a view to using them as ointment bases, either as surface ointments by association with emulsifiers, or as deep ointments.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Мария Михăилеску — АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕСТНЫХ ГЛИЦЕРИДОВЫХ В ЦЕЛЯХ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВАНИЙ ДЛЯ МАЗЕЙ. СООБЩЕНИЕ I

Условия качества, значения показателей, точка плавления и уплотнения некоторых гидрогенизированных масел полученных у нас в Румынии, могут быть основанием для их использования как оснований для приготовления мазей.

Этим путем могут быть получены мази действующие на поверхности кожи, а при их смеси с эмульгаторами — мази действующие на глубокие ее слои.

REFERAT

COMPOZIȚIA CHIMICĂ A LANOLINEI. STUDIUL ALCOOLILOR ALIFATICI AI LANOLINEI TOTALE ȘI AI DIVERSELOR SALE FRAȚIUNI, F. Fawaz, M. Chaigneau, F. Puisieux, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 3—4, 215—225.

Autorii consacră acest studiu alcoolilor lanolinei totale și ai diferitelor sale fracțiuni (alcooli liberi și diverse tipuri de esteri). În toate cazurile, alcoolii au fost separați în câteva grupe (steroli și alcooli triterpenici, monoalcooli alifatici, 1,2-alcandiolii alifatici). Apoi, fiecare grupă a fost analizată prin cromatografie în fază gazoasă și spectrometrie de masă. Comunicarea nu prezintă decât rezultatele obținute pentru alcooli alifatici.

Proba de lanolină studiată cuprinde 68,3% steroli sau alcooli triterpenici, 17,1% mono-alcooli alifatici și 8,7% 1,2-alcandiolii. Compoziția diverselor fracțiuni este variabilă, iar rezultatele au permis precizarea naturii lor.

În lanolină totală, monoalcooli sunt formați din trei serii: normali (9,3%), izo- (37,8%) și anteizo- (52,9%) — 1,2-alcandiolii cuprind și dioli normali (4,5%), izo- (67,5%) și anteizo- (28%). În total, s-au identificat în cursul acestui studiu 38 de monoalcooli și 31 de alcandiolii. Alcoolii alifatici ai diverselor fracțiuni prezintă o serie de particularități față de cei ai lanolinei totale.

M. Cornescu

Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire

Nota I. Cercetarea hormonilor androgeni

Teodora Stanciu

Catedra de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Se descrie metoda de cromatografie în strat subțire „standardizată” de noi, pentru anumite condiții de lucru, pe care le-am respectat cu rigurozitate în toate cercetările efectuate, rezultatele obținute astfel fiind exact și reproductibile.

Se redau în lucrare, sub forma a două monografii, cercetările efectuate asupra hormonilor androgeni, aplicând „metoda Standard” și se fac anumite considerații asupra stabilității acestora, în diferiți solvenți organici, pe o durată de 3 ani.

Rezultatele experimentale, interpretate teoretic, subliniază corelația strinsă care există între structura chimică a hormonilor studiați și comportarea lor cromatografică.

Propionat de testosteron
17 α metil-testosteron

Silicagel G. Merck
Cromatografie

Metodele cromatografice au căpătat în ultima vreme o largă răspândire și utilizare, datorită faptului că ele se apropie cel mai mult de vechiul deziderat al chimiștilor, de a realiza un aparat de analiză, în care amestecul complex de analizat să fie introdus la intrare în aparat, pentru ca la ieșirea lui din aparat, să se furnizeze rezultatul întregii analize, complet efectuată (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9).

Principiile fizice ale cromatografiei se bazează pe două fenomene: adsorbția (explicată pe baza teoriei lui Freundlich și Langmuir) și repartiția (explicată de legea lui Nernst) (5, 12).

Mecanismul separării cromatografice în cromatografia în strat subțire este explicat, atât prin fenomenul adsorbției, cât și prin fenomenul repartiției.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru a asigura reproductibilitatea rezultatelor cercetărilor noastre am menținut constanți următorii parametri: — calitatea adsorbantului; gradul de activare al suportului; gradul de saturare al vasului de cromatografie; grosimea stratului; gradul de puritate al solventului; tehnica folosită (ascendență, descendență, orizontală); distanța între linia de start și suprafața fazei mobile; cantitatea de substanță aplicată; temperatura.

Aparatura necesară lucrărilor noastre de laborator a fost relativ simplă și ușor de realizat.

Am utilizat plăci de 2 mm grosime, iar ca dimensiuni am folosit două feluri de plăci cromatografice :

- plăci de sticlă de 10/20 cm pentru determinările calitative ;
- plăci de sticlă de 4/20 cm pentru dozările densitometrice.

Plăcile de sticlă, degresate înainte de aplicarea adsorbantului, se aduc pe un suport pentru plăci confecționat de noi, având dimensiuni de 15×100 cm ; stratul de silicagel este întins uniform pe plăci de sticlă, cu ajutorul unui aparat de aplicare sau întindere a substratului, pe care l-am confecționat dintr-un metal ușor, format din doi pereți laterali de $3,1 \times 9,35$ cm care asigură o alunecare egală pe benzile de sticlă. Latura din față trebuie să ajungă pînă la plăcile de sticlă, în timp ce latura opusă rămîne mai sus față de plăcile de sticlă, ea fiind măsurată exact, în așa fel încît stratul de silicagel pe care-l întinde pe plăcile de sticlă să fie uniform și grosimea stratului să fie exact măsurată.

Aparatul nostru a fost confecționat astfel ca să putem realiza cu ajutorul său straturi de 0,25 mm ; 0,5 mm ; 1 mm grosime.

Rezultatele cele mai bune le-am obținut atunci cînd am lucrat pe cromatoplăci în care stratul de adsorbție a avut 0,35 mm grosime.

Rezultatele cele mai bune le-am obținut atunci cînd am lucrat pe cromatoplăci în care stratul de adsorbție a avut 0,35 mm grosime.

Literatura de specialitate citează și alte procedee de aplicare a stratului, în funcție de tipul de strat pe care dorim să-l obținem (ca de exemplu întinderea manuală a suspensiei, pulverizarea unei suspensii, confundarea plăcii în suspensie, întinderea suspensiei cu o spatulă).

Procedeul utilizat de noi ne-a condus la bune rezultate, ceea ce a permis să fie superior procedeele amintite.

Adsorbantul utilizat de noi, Silicagel G. Merck, fiind inert din punct de vedere chimic, evită eventualele reacții secundare care ar putea să apară între hormonii steroizi și adsorbanți, din cauza structurii steroidice a acestora. Lucrările lui Neher (10) dau indicații precise în legătură cu eventualele reacții secundare ce pot apărea între hormonii steroizi și diferiți adsorbanți.

Pasta s-a preparat după formula :

Silicagel G. Merck 10 g

Apă distilată 23 ml

Pasta realizată este aderentă și se întinde uniform.

Ne-am oprit la Silicagel G. Merck după ce am experimentat și alți adsorbanti, citați de literatura de specialitate, datorită avantajelor pe care acesta le prezintă față de ceilalți adsorbanti.

Silicagelul G. Merck îndeplinește două importante condiții : adezivitate bună și putere mai mare de adsorbție.

Pasta realizată după formula de mai sus s-a aplicat pe plăcile pregătite, care apoi s-au activat la 140° — 20 minute.

Este de dorit ca plăcile să se folosească imediat după activare sau după cel mult o zi, dacă ele se păstrează la exicator. Astfel, ele trebuie reactivate înainte de a fi folosite.

Linia de start am marcat-o la 2 cm de la marginea inferioară a cromatoplăcii, iar linia de front, la 14 cm de la linia de start.

Aplicarea probei de cercetat, aflată sub formă de soluție de concentrație cunoscută (100 μ g) în cercetările calitative, am făcut-o cu ajutorul

unei micropipete de 0,1 ml (menționez că am utilizat în toate cercetările aceeași micropipetă) iar proba am aplicat-o circular, astfel încît pata lăsată de probă să nu depășească diametrul de 1 cm (nu sub formă de „benzi” perpendiculare pe direcția dezvoltării, cum mai citează literatura). Aplicarea circulară a probei ne-a ajutat să obținem spoturi concentrate, bine conturate, păstrînd în repetatele determinări, aceeași formă.

Dezvoltarea, care de fapt constă în trecerea solvenților (eluenților) prin straturile subțiri, pentru a produce separarea, are loc în bacuri cromatografice etanșe.

Noi am folosit pentru piese anatomice avînd capacitatea de 500—1 000 ml care față de bacularile cromatografice ale aparatului Chropa prezintă avantajul că nu necesită cantități mari de solvenți. Am acordat mare atenție gradului de saturare al atmosferei din bac cu eluentul respectiv și, în acest scop, le-am pregătit cu 24 de ore înainte de folosire iar pereții interiori ai bacului au fost îmbrăcați cu hîrtie filtru Watman 1, lăsînd o fantă care să permită observarea migrării ascendente a solventului de-a lungul plăcii cromatografice.

Literatura recomandă evitarea luminii directe a soarelui.

Noi am folosit un fîchet metalic pentru a menține constante condițiile de lumină și temperatură și pentru a evita suprasaturarea atmosferei din camera în care lucrăm, cu vaporii solvenților respectivi.

Literatura de specialitate descrie „fenomenul de margine” care se observă atunci cînd placa este introdusă în solvent și acesta începe să migreze în sus. Deși normal ar fi ca solventul să migreze în sus pe întreaga suprafață, se observă că la marginea plăcii lichidul se ridică mai repede decît în mijloc, datorită „fenomenului de margine”.

Acest fenomen nedorit, se produce în bacularile normale, de cromatografie, cînd se folosesc solvenți cu polaritate mare sau bacuri insuficient saturate.

Cunoscînd cele menționate, am efectuat un număr mare de determinări :

- pe plăci cromatografice la care am îndepărtat de pe ambele margini 0,5 mm substrat, pentru a evita „fenomenul de margine” ;

- pe plăci la care întreaga suprafață era ocupată de substrat, care ne-au condus la rezultate aproape identice în ambele cazuri, întrucît bacularile folosite de noi nu au fost etanșe căptușite cu hîrtie de filtru și suprasaturate.

De aceea, am lucrat cu plăci cromatografice la care întreaga suprafață era ocupată de substrat.

Solvenții folosiți au fost „Solvenți pentru cromatografie”, deci cu un grad mai mare de puritate și aleși ținînd seama de faptul că scheletul de bază, de hidrocarbură policiclică (ciclopentano-perhidro-fenantren), conferă hormonilor steroizi caracterul lor slab polar.

Polaritatea acestora depinde de caracterul grupărilor funcționale, respectiv de raportul numărului atomilor de carbon față de cel de oxigen.

Polaritatea grupărilor funcționale grefate pe nucleul steroidic crește în ordinea succesivă :

$\text{CH}=\text{CH}$; OCH_3 ; COOR ; $\text{C}=\text{O}$; CHO ; OH ; COOH .

S-au experimentat 50 de sisteme de eluenți, însă ne-am oprit la 12 sisteme de eluenți în care majoritatea hormonilor studiați au migrat la valori R_F mari.

În tabelul I, sînt redate aceste sisteme de eluenți.

Pentru a stabili că timpul mediu de migrare variază între 30 și 60 de minute, dependent de hormonul steroid experimentat și de siste-

Tabelul I

Sisteme de eluenți folosite în determinările experimentale

Nr. crt.	Solvenții care alcătuiesc sistemul respectiv	Proportia
I	Cloroform	
II	Cloroform; acetat de etil	80 : 20
III	Cloroform; acetonă	90 : 10
IV	Cloroform; acetonă	80 : 20
V	Ciclohexan; cloroform; acid acetic glacial	70 : 20 : 10
VI	Clorură de metilen; acetonă	80 : 20
VII	Cloroform; acid acetic glacial	90 : 10
VIII	Clorură de metilen; acid acetic glacial	90 : 10
IX	Clorură de metilen; acetonă	25 : 5
X	Ciclohexan; acetat de etil; apă	25 : 75 : 1
XI	Clorură de metilen; acid acetic glacial; acetonă; ciclohexan; cloroform	80 : 25 : 5 : 80 : 10
XII	Izo-octan (pur); metanol 99 %	50 : 50

mul de eluenți folosiți, am afectat pentru fiecare substanță studiată un număr foarte mare de determinări, lucrînd mereu, pe cît a fost posibil, în condiții identice și anume urmărind ca : variațiile de temperatură să fie foarte mici ;

— recipientele să fie etanșe, saturate cu vaporii eluentului respectiv și menținute la întuneric ;

— adîncimea de scufundare a cromatoplăcii în solvent să fie mereu aceeași (adică de 1 cm).

Cromatoplaca a fost scoasă din bac în momentul în care solvențul a atins linia de front (14 cm) și menținută 5 minute în etuvă la 110°C pentru îndepărtarea eluentului, iar apoi am trecut la identificarea chimică a spoturilor cu revelatorii specifici ; revelatorii experimentați de noi sînt cuprinși în tabelul II.

Menționăm că în majoritatea determinărilor calitative și cantitative am folosit acid sulfuric concentrat + vanilină 0,1% pe care l-am găsit deosebit de sensibil pentru majoritatea hormonilor cercetați.

Pentru pulverizarea revelatorului am folosit mereu același pulverizator, cu un capilar fin care a asigurat stropire uniformă a cromatogramei cu reactivul respectiv.

Am avut în vedere că nu trebuie să se pulverizeze o cantitate prea mare de revelator pentru că acesta ar face ca spotul să difuzeze din cauza umidității produse de revelator, dar nici o cantitate insuficientă,

pentru că în acest caz nu ar fi pusă în evidență întreaga cantitate de probă conținută în spot, ceea ce ar duce la erori în dozările densitometrice (pe care le-am efectuat direct pe placa cromatografică).

Tabelul II

Revelatori folosiți în determinările experimentale

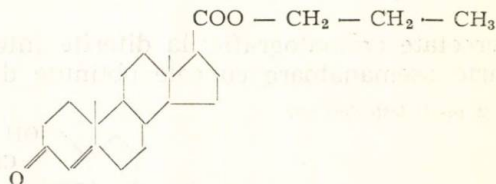
Nr. crt.	Denumirea	Formula și modul de preparare
I	Acid sulfuric concentrat + vanilină 0,1 %	Cu reactivul proaspăt preparat se pulverizează cromatograma, iar aceasta se aduce în etuvă la 110° timp de 5—10 minute, cînd apare colorația caracteristică hormonului steroid respectiv.
II	Săruri de tetrazolium : a) clorură de tripheniltetrazolium b) albastru de tetrazolium	a) 1. Soluție apoasă 0,25 % clorură de tripheniltetrazolium : 2 vol. 2. Soluție apoasă 10 % hidroxid de sodiu : 1 vol. Se face amestecul extempore, se pulverizează cromatograma și spotul se colorează în roșu. b) 1. Soluție apoasă 0,5 % albastru de tetrazolium : 1 vol. 2. Soluție metanolică 10 % hidroxid de sodiu : 3 vol. Se face amestecul extempore, se pulverizează cromatograma și spotul se colorează în albastru.
III	Acid fosforic 15—20 % în apă sau alcool etilic	Apare fluorescență vizibilă în U.V. la $\lambda = 360$ m
IV	Triclorură și pentaclorură de anti-moniu	Soluție cloroformică saturată. La pulverizare apare o fluorescență vizibilă în U.V. la $\lambda = 360$ m
V	Clorură ferică 2 % în metanol	Apare prin pulverizare o colorație caracteristică fiecărui hormon
VI	Clorură ferică-ferrocianură de potasiu	1. Soluție apoasă 1 % clorură ferică : 1 vol. 2. Soluție apoasă 1 % ferrocianură de potasiu : 1 vol.

Colorarea spoturilor s-a produs la toți hormonii steroizi prin menținerea cromatoplăcii, după pulverizarea revelatorului, în etuvă la 110°, 10—15 minute.

Experimentarea cu hormoni androgeni :

- propionat de testosteron ;
- 17 α metil-testosteron.

Propionatul de testosteron



S-a realizat o soluție conținând 0,10 g propionat de testosteron (substanță etalon) în 100 ml alcool etilic și s-a pipetat la start un spot de 0,1 ml soluție, corespunzător unui conținut de propionat de testosteron de 100 μ g.

S-a cercetat cromatografic acest hormon în primele 10 sisteme de eluenți menționați în tabelul I.

În figura I se poate observa comportarea sa cromatografică.

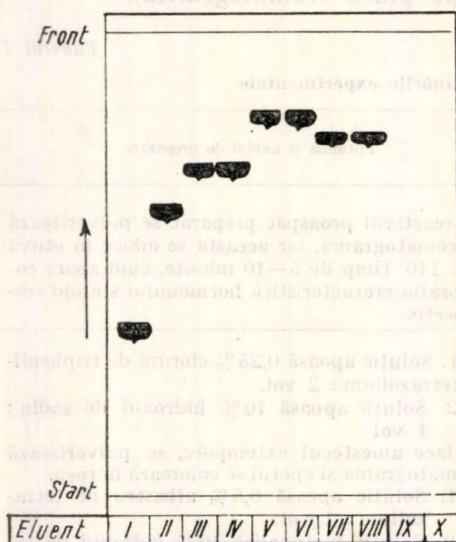


Fig. 1. — Cromatografia pe placă a propionatului de testosteron (reactiv, acid sulfuric concentrat cu vanilină).

Linia de start : se află la 2 cm de la marginea inferioară a cromatoplații,

Linia de front : se află la 14 cm de la linia de start.

Timpul de migrare : 30 de minute.

Revelatorul folosit : acid sulfuric concentrat + vanilină 0,10%, reactiv proaspăt preparat, cu care s-a pulverizat cromatoplața, pe care am menținut-o apoi la etuvă la 110° timp de 10 minute.

Colorația spotului : violacee

Valori R_F :	Eluent	I = 0,35
"	II = 0,60	
"	III = 0,69	
"	IV = 0,69	
"	V = 0,80	
"	VI = 0,80	
"	VII = 0,76	
"	VIII = 0,76	
"	IX = —	
"	X = —	

COMENTARII

Din punct de vedere chimic, propionatul de testosteron, ester al testosteronului, prezintă următoarele caracteristici structurale :

— gruparea cetonică de la C_3 care îi imprimă un caracter slab polar ;

— dubla legătură conjugată de la C_{4-5} accentuând caracterul polar, micșorează în general valoarea R_F -ului.

Esterificarea H funcției oxidrilice de la C_{17} a testosteronului îi accentuează caracterul hidrofob, deci acesta este mai slab polar decât testosteronul ceea ce îl face să migreze mai mult valorile R_F ale sale fiind mai ridicate comparativ cu ale testosteronului.

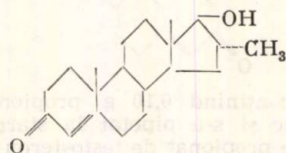
Rezultatele experimentale, care au fost comparabile cu datele din literatură, au confirmat corelația strinsă dintre structura chimică și comportarea cromatografică.

Stabilirea soluțiilor alcoolice de propionat de testosteron am urmărit-o pe o durată de 3 ani.

Am menținut soluțiile în sticle etanșe, de culoare închisă, la frigider.

Cercetate cromatografic, la diferite intervale de timp, spoturile au fost foarte asemănătoare cu cele obținute din soluțiile inițiale.

17 α metil-testosteronul



S-a realizat o soluție conținând 0,10 g propionat de testosteron (substanță etalon) în 100 ml alcool etilic și s-a pipetat la start un spot de 0,1 ml soluție, corespunzător unui conținut de 17 α metil-testosteron de la 100 μ g

S-a cercetat cromatografic acest hormon în primele 10 sisteme de eluenți menționate în tabelul I.

În figura 2 se poate observa comportarea sa cromatografică.

Linia de start: Se află la 2 cm de la marginea inferioară a cromatoplăcii.

Linia de front: se află la 14 cm de la linia de start.

Timpul de migrare: 30 de minute.

Revelatorul folosit: acid sulfuric concentrat + vanilină 0,10%, reactiv proaspăt preparat, cu care s-a pulverizat cromatograma, pe care am menținut-o apoi la etuvă la 110° timp de 10 minute.

Colorația spotului: galben-portocalie.

Valori R_F :	Eluentul	I = 0,05
"	II = 0,30	
"	III = 0,44	
"	IV = 0,49	
"	V = 0,51	
"	VI = 0,66	
"	VII = 0,75	
"	VIII = 0,75	
"	IX = —	
"	X = —	

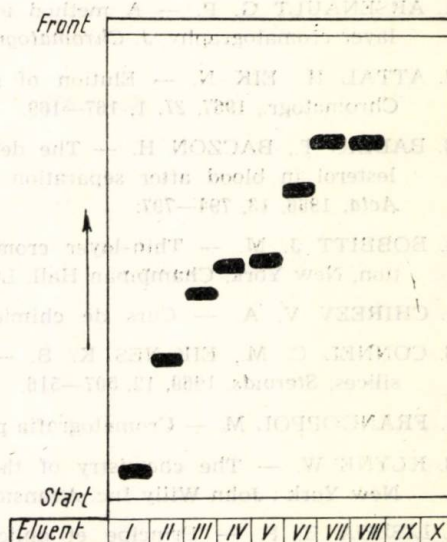


Fig. 2. — Cromatografia pe placă a 17 α metil-testosteron (reactiv, acid sulfuric concentrat cu vanilină).

COMENTARII

Din punct de vedere chimic 17 α metil-testosteron, ester al testosteronului, prezintă următoarele caracteristici structurale:

- gruparea cetonică de la C_3 ;
- dubla legătură conjugată C_{4-5} ;
- gruparea OH la C_{17} ;
- gruparea metil tot la C_{17} în poziția α (cis) care este mai

hidrofilă decât forma trans.

Din punct de vedere al comportării cromatografice, acesta migrează față de testosteron la valori R_F mai ridicate și față de propionatul de testosteron la valori R_F mai coborâte.

Soluțiile cercetate nu au pierdut în timp din substanța activă, dovedind o bună stabilitate.

CONCLUZII

1. Am stabilit condițiile „standard” de lucru, utilizând cromatografia în strat subțire, pe care am aplicat-o la studiul hormonilor androgeni, obținând rezultate exacte și reproductibile.

2. Am arătat, prin cercetările noastre, corelația strînsă care există între structura chimică a hormonilor studiați și comportarea lor cromatografică.

3. Hormonii androgeni studiați, pe baza rezultatelor experimentale obținute și interpretate de noi, au dovedit o bună stabilitate.

BIBLIOGRAFIE

1. ARSENAULT G. P. — A method for sample application in preparative thin-layer chromatography, *J. Chromatogr.*, 1966, 21, 1, 155—157.
2. ATTAL H., EIK N. — Elution of steroids after thinlayer chromatography, *J. Chromatogr.*, 1967, 27, 1, 167—169.
3. BADZIO T., BACZON H. — The determination of free and esterification cholesterol in blood after separation by thyn-layer chromatography, *Clin. Chim. Acta*, 1966, 13, 794—797.
4. BOBBITT J. M. — Thin-layer chromatography, Rainhold, Publishing Corporation, New York, Champman Hall, Ltd., London, 1963.
5. CHIREEV V. A. — Curs de chimie și fizică, Ed. Tehnică, București, 1962.
6. CONNEL C. M., EIK-NES K. B. — Testosterone production by rapit testis silices, *Steroids*, 1969, 12, 507—516.
7. FRANGOPPOL M. — Cromatografia pe strat subțire, *Rev. Chim.*, 1964.
8. KLYNE W. — The chemistry of the steroids, Methuen & Co. Ltd., London-New York ; John Willy Inc. Avanstone, Ill., 1957.
9. LISBOA B. P. — Principe et aplication de la chromatographie sur couche mince aux steroïdes, *J. Pharm. Belg.* 1965, 20, 12, 435—449.
10. NEHER R. — Steroid chromatography, Ed. Elsevier, Amsterdam, 1964, p. 239.
11. SCHUBERT K., FRANKEMBERG G. — Die Bastimmung von testosteron und D₄ Androstendiol, *Z. Physiol. Chem.*, 1964, 336, 91—95.
12. TIBQR E., GEZA S. — Chimie fizică teoretică, Ed. tehnică, București, 1957, vol. I și II.

Articol intrat în redacție la 6. X. 1973

Indicele de clasificare : 545.844 : 615.361.632

SUMMARY

Teodora Stanciu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE STABILITY OF STEROID HORMONES BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY. NOTE I. INVESTIGATION OF ANDROGEN HORMONES

A description is given of the thin layer chromatographic method, „standardized“ by author for certain working conditions. Absolute compliance with these standards gave reliable and reproducible results in all the investigations carried out.

The present work includes two sections concerning the standard methods applied in the study of androgen hormones and discusses the stability of the latter in different organic solvents for a period of three years.

The experimental results, interpreted theoretically underline the close correlation that exists, between the chemical structure of the hormones studied and their chromatographic behaviour.

Теодора Станчу — К ВОПРОСУ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ СТЕРОИД-
НЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ПОМОЩИ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ.
СООБЩЕНИЕ I. ИССЛЕДОВАНИЕ АНДРОГЕННЫХ ГОРМОНОВ

В статье описывается метод, видоизмененный автором „стандартизированный метод” тонкослойной хромаграфии, который, в строго соблюденных при всех исследованиях условиях, оказался точных и воспроизводимым.

В форме двух монографий излагаются исследования осуществленные при использовании „стандартного метода” для анализа андрогенных гормонов, формулируются некоторые наблюдения относительно стабильности различных органических растворителей в течение 3 лет.

Экспериментальные результаты, интерпретируемые теоретически, подчеркивают тесную корреляцию, существующую между химической структурой исследованных гормонов и между хроматографическими особенностями.

REFERATE

CONTRIBUȚII LA STUDIUL TINCTURILOR DE SOLANACEAE (DATURA, JUSQUIAMA, BELLADONNA), M. Rollet, J. F. Ponsot, M. Ponsot, M. Moisson, Ann. Pharm. franç., 1974, 32, 7—8, 447—454.

Studiul respectiv permite autorilor să stabilească prin cromatografie gazoasă în extract de pentanice ale tincturilor studiate, că principalii compuși decelabili prin această metodă sînt esterii etilici ai acizilor grași *). Aceste substanțe sînt prezente în proporții diferite, în funcție de originea botanică a tincturii; astfel, metoda cromatografiei gazoase face să apară caractere diferențiale destul de ușor de pus în evidență **). Aceste date completează rezultatele cromatografiei pe strat subțire care demonstrează deosebiri datorate unor compuși total diferiți (flavonoide).

M. Cornescu

BIOSINTEZA ALCALOIZILOR, J. Poisson, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 1, 69—90

Studiul elaborării alcaloizilor în plante, *in vivo*, constituie actualmente un capitol activ al chimiei organice biologice și al biochimiei. După o

scurtă trecere în revistă a metodelor utilizate, îndeosebi folosirea precursorilor marcați cu radionuclide, se prezintă câteva rezultate caracteristice obținute în ultimii ani. Lucrarea vizează în esență alcaloizii indolici, derivați din triptofan, de tip monoterpenoid, și alcaloizii izochinoleici obținuți din fenilalanină sau tirozină. Se amintesc de asemenea, secvențele biogenetice ale altor clase de produse (baze steroidice, tropanice, piridinice). Datele obținute nu permit încă situarea exactă a rolului alcaloizilor în fiziologia plantei.

M. Cornescu

STUDIUL CRITIC ASUPRA INTENSITĂȚII RĂSPUNSURILOR ORGANELOR IZOLATE CU FIBRĂ NETEDĂ, ÎN FUNCȚIE DE MODALITĂȚILE DE ADMINISTRARE, GLOBALĂ SAU ACUMULATĂ, A AGENTULUI FARMACOLOGIC, G. Valette, N. Sutcharidham, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 11, 551—560

Răspunsurile organelor izolate, sub acțiunea diversilor agonisti adăugați fie cumulativ fie necumulativ, prezintă în anumite cazuri mari diferențe de amplitudine.

Diferențele observate în amplitudinea răspunsurilor date la noradrenalină sau adrenalină pe canalul deferent sau vezicula seminală a șobolanului, prin indiferent care din cele două metode, pot varia într-o proporție de

*) (Separare cromatografică, apoi spectrofotometrie I.R.).

**) Analiza calitativă și cantitativă permite determinarea originii botanice a tincturilor.

33—65%. În schimb, nu s-a observat nici o diferență importantă în cazul altor agonisti ca histamina, serotonina și clorura de potasiu asupra altor organe izolate. Inhibarea răspunsului, observată în cazul noradrenalinei adăugată cumulativ, poate fi parțial explicată prin inactivarea acestei catecholamine în contact cu organul. De altfel, tratarea animalelor de laborator sau organelor *in vitro* — în prealabil — cu diverși compuși ca rezerpina, cocaina, dezipamina sau diverși IMAO*) diminuează mai mult sau mai puțin gradul acestei inhibiții. Asocierea DMI**) cu pirogalolul a demonstrat, în acest sens, efectul cel mai intens.

M. Cornescu

METODĂ DE STUDIU ASUPRA PĂTRUNDERII PERCUTANE A PREPARATELOR DERMATOLOGICE, A.—M. Josse-Auzelle, J.—C. Chau-meil, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 11, 581—594

Acest studiu al pătrunderii percutane a doi trasori a permis autorilor punerea la punct a unei metode utilizabile atât *in vitro*, cât și *in vivo* pe șobolanul fără blană și de abordare a problemei pătrunderii unui produs *in vivo*. S-au folosit în acest scop succifilina și benzocaina, administrate în patru preparate: o emulsie H/E, o emulsie E/H, un gel apos și o pomadă grasă. S-a ales șobolanul fără blană,

a cărui piele permite obținerea unor rezultate reproductibile și evită traumatismul. Experiențele *in vivo* și *in vitro* au dat rezultate apropiate în primele două ore ale testului, după care cantitatea de trasor crește mai mult *in vitro* decât *in vivo*. Datorită acestei metode, aplicată cu mijloace curente, se poate prevedea în cazul formulelor alese, cantitatea de trasor capabilă să traverseze bariera cutanată.

M. Cornescu

ABSORBȚIA RECTALĂ A MEDICAMENTELOR. INFLUENȚA DIMENSIUNILOR CRISTALELOR DE ACID ACETILOSALICILIC, E. Cid, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 5, 273—281

Autorul studiază pe iepure influența celor trei fracții granulometrice ale acidului acetilosalicilic asupra absorbției rectale. Analiza rezultatelor duce la concluzia că, în absorbția rectală, dimensiunea cristalelor medicamentului suspendat într-o bază grăsoasă condiționează în aceeași măsură atât viteza cu care este acesta absorbit, cât și extinderea absorbției, ca și în absorbția gastro-intestinală. Pe de altă parte, absorbția rectală este în funcție de viteza de eliberare și de dizolvare a principiului activ din supozitor în conținutul rectal.

M. Cornescu

*) IMAO=inhibitori ai monoamin-oxidazei.
**) DMI=dezipamină.

Studiu fizico-chimic asupra interacțiunii laurilsulfatului de sodiu cu unele antibiotice *

S. Leucuța, I. Schwartz, Adriana Popovici

Disciplinele de tehnică farmaceutică și chimie fizică I.M.F. Cluj-Napoca, tehnica farmaceutică, I.M.F. Tîrgu-Mureș

REZUMAT

Prin analize spectrale în I. R., U. V. și prin determinări conductometrice, s-a cercetat interacțiunea dintre laurilsulfatul de sodiu și trei antibiotice (tetraciclină, neomicină și eritromicină).

S-a pus în evidență formarea unor asociații moleculare între laurilsulfatul de sodiu și antibioticele studiate în raporturi molare bine definite, care în prezența unui exces de agent tensioactiv în soluție se solubilizează. Din spectrele în I. R. ale produșilor de reacție izolați, reies grupurile de atomi implicate în interacțiune. Din punct de vedere farmaceutic, interacțiunea dintre laurilsulfatul de sodiu și cele trei antibiotice constituie o incompatibilitate evidentă.

Laurilsulfatul de sodiu, agent tensioactiv cu pregnant caracter anionic, se utilizează frecvent în geluri hidrofile, în concentrație de 0,5%, datorită facilității penetrației (2, 6, 15, 16).

În literatură se menționează interacțiunea dintre acest tensioactiv și unele antibiotice, care în soluție apoasă se manifestă prin apariția unui produs de reacție insolubil, cu toate că activitatea antibiotică diminuează mai lent (3, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18). În unguente s-au pus în evidență modificări reologice semnificative, proporționale cu creșterea raportului de concentrație între antibiotice și laurilsulfatul de sodiu, cât și degradări accentuate ale activității antibiotice (16, 18).

În această lucrare s-a urmărit, prin metode fizico-chimice, interacțiunea dintre laurilsulfatul de sodiu și unele antibiotice cu caracter cationic: clorhidratul de tetraciclină, sulfatul de neomicină și lactobionatul de eritromicină, în vederea elucidării naturii interacțiunii dintre aceste substanțe la asocierea lor în preparate farmaceutice de tipul unguentelor. Aceste observații constituie o continuare a preocupărilor noastre în domeniul interacțiunii fizico-chimice a unor substanțe medicamentoase cu excipienți utilizați în practica farmaceutică, în vederea îmbunătățirii formulării unor unguente farmaceutice (10, 11, 16).

* Lucrare comunicată la Congresul național de farmacie, 4—6.VII.1973, București.

PARTEA EXPERIMENTALA

MATERIAL ȘI METODE

Interacțiunea dintre laurilsulfatul de sodiu și antibiotice s-a urmărit prin determinări spectrofotometrice în U.V., conductometrice și ale spectrelor în I.R.

Determinările spectrofotometrice în U.V. s-au efectuat cu ajutorul unui spectrofotometru VSU-2 Carl Zeiss, Jena, între 200—380 milimicroni, în soluții apoase, în cuve de 1 cm. Studiul cantitativ spectral al interacțiunii s-a efectuat după metoda descrisă anterior (7, 10). Determinările conductometrice s-au făcut cu un conductometru Radekis O.K. 102, Budapesta. Spectrele în I.R. au fost efectuate cu ajutorul unui aparat Shimadzu 27 G în comprimate de bromură de potasiu, între 400 cm^{-1} și $4\,000\text{ cm}^{-1}$.

Substanțele folosite în cercetare au fost de uz farmaceutic (clorhidrat de tetraciclină provenit din Fabrica de antibiotice Iași; sulfat de neomicină: Takeda Chemikal Ind. Japan; lactobionat de eritromicină: Fabrica de antibiotice, Iași; laurilsulfat de sodiu: Schuchardt, München). Rezultatele sînt redată în fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 și 9.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Spectrul în U.V. al clorhidratului de tetraciclină arată două maxime: la 269 și 355 milimicroni, al sulfatului de neomicină un maximum la 245 milimicroni, iar al lactobionatului de eritromicină un maximum de 285 milimicroni. Laurilsulfatul de sodiu nu absoarbe în domeniul 200—380 milimicroni. Determinările cantitative s-au făcut la lungimile de undă menționate, în cazul clorhidratului de tetraciclină alegîndu-se lungimea de undă de 269 milimicroni.

În acest scop, s-au stabilit inițial curbele etalon pentru sărurile antibioticelor utilizate în studiu, care respectă legea Lambert-Beer (concentrațiile de citire la spectrofotometru au fost între 1 și 20 γ/ml în cazul clorhidratului de tetraciclină, și între 1 și 15 mg/ml în cazul sulfatului de neomicină și al lactobionatului de eritromicină).

În determinările cantitative s-a urmărit inițial efectul adăugării unor cantități crescînde de laurilsulfat de sodiu asupra unei cantități constante de antibiotic în soluție apoasă. Pentru dozare, s-a folosit lichidul limpede obținut după îndepărtarea produsului de reacție, prin centrifugare (15 minute la o centrifugă electrică cu 10 000 t/min. și filtrare prin filtru de sticlă G 4). Extincțiile citite s-au extrapolat din curbele de etalonare în concentrații ($\text{mg}/100\text{ ml}$).

Reprezentarea grafică a variației concentrației antibioticelor — sulfat de neomicină și lactobionat de eritromicină — în funcție de concentrația laurilsulfatului de sodiu este redată în figurile 1 și 2.

Se constată o micșorare a cantității de antibiotic din soluție, care nu a reacționat, ca urmare a interacțiunii cu tensioactivul. Curba atinge un minim la concentrații de antibiotic: laurilsulfat de sodiu care corespund unui raport molar de aproximativ 1:1 (punctul B din figura 1). După acest punct, concentrația antibioticului în soluție crește din nou, odată cu creșterea concentrației laurilsulfatului de sodiu, panta ascendentă a curbei corespunzînd solubilizării micelare a produsului de reacție în soluție apoasă a laurilsulfatului de sodiu. În cazul eritromicinei,

se poate observa din grafic (fig. 2) și sfârșitul fenomenului de solubilizare (punctul C), în timp ce în cazul neomicinei (fig. 1) concentrațiile de laurilsulfat de sodiu adăugate au fost insuficiente pentru a determina solubilizarea completă; pe curbă nu se observă nici o inflexiune pe porțiunea sa ascendentă.

În cazul clorhidratului de tetraciclina, acest studiu nu s-a putut face, deși se observă și în acest caz, macroscopic, formarea produsului de reacție și solubilizarea sa în exces de tensioactiv, deoarece la concentrațiile de lucru utilizate pentru determinările spectrofotometrice, produsul de reacție este solubil în apă. În acest caz, pentru a vedea dacă în soluția apoasă, la aceste concentrații mici, ar putea avea loc interacțiuni sesizabile, s-au măsurat extincțiile unor serii echimoleculare de clorhidrat de tetraciclina și laurilsulfat de sodiu, la concentrațiile molare de $0,41 \cdot 10^{-5}$ M pentru ambele substanțe și, respectiv, la concentrațiile molare de $0,1 \cdot 10^{-5}$ M, conform metodei Jobb (7). La nici una din aceste concentrații molare nu se observă vreo abatere de la liniaritate, care ar indica formarea unui complex sau o asociație moleculară în soluție apoasă.

Fenomenul interacțiunii laurilsulfatului de sodiu cu sărurile antibioticilor cercetate s-a urmărit și conductometric. Rezultatele determinărilor conductometrice, efectuate prin măsurarea conductibilității soluțiilor apoase în urma adăugării unor concentrații crescînde de agent tensioactiv soluției antibioticului, sînt redată în figurile 3, 4 și 5.

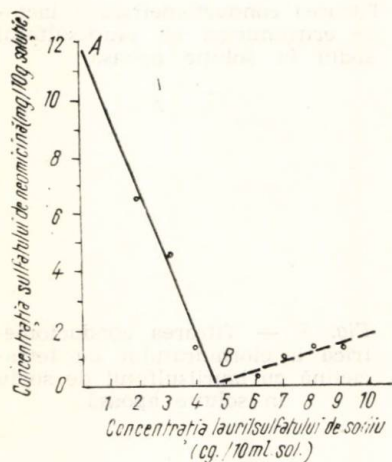


Fig. 1. — Evaluarea cantitativă a reacției sulfatului de neomicină cu laurilsulfatul de sodiu în soluție apoasă.

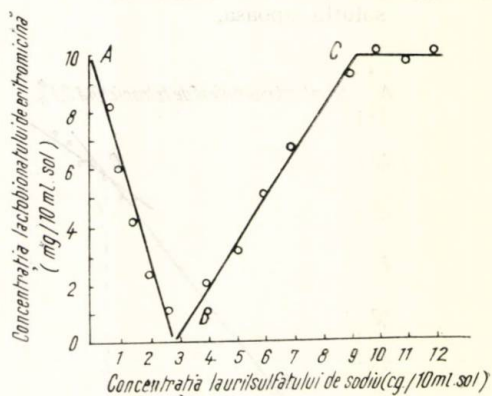


Fig. 2. — Evaluarea cantitativă a reacției lactobionatului de eritromicină cu laurilsulfatul de sodiu în soluție apoasă.

În toate cele trei cazuri se constată o inflexiune la un raport al concentrațiilor antibiotic : laurilsulfat de sodiu foarte apropiat de cel corespunzător minimului curbelor obținut în dozările spectrofotometrice. Faptul întărește ipoteza că la acest raport molar s-ar forma o asociație moleculară între antibiotic și tensioactiv. În cazul tetraciclinei și eritromicinei se poate constata și o a doua inflexiune, corespunzătoare terminării fenomenului de solubilizare micelară; în cazul neomicinei, sfârși-

tul acestui proces nu este atins la concentrația de lauril-sulfat de sodiu utilizată în lucru.

Pentru a evidenția natura interacțiunii cercetate la asocierea lauril-sulfatului cu sărurile solubile în apă ale tetraciclinei, neomicinei și

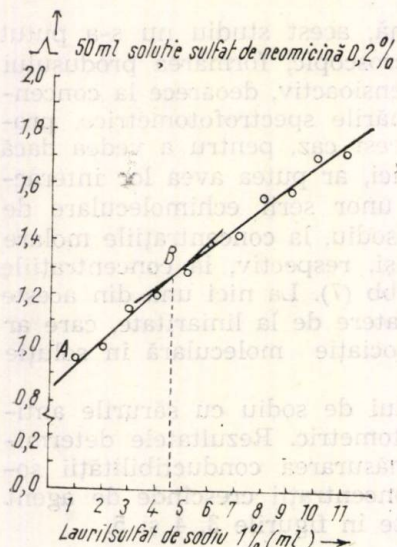


Fig. 3. — Titrare conductometrică a sulfatului de neomicină cu laurilsulfatul de sodiu în soluție apoasă.

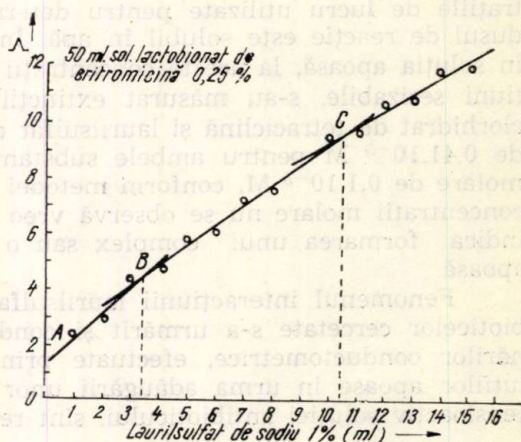


Fig. 4. — Titrare conductometrică a lactobionatului de eritromicină cu laurilsulfatul de sodiu în soluție apoasă.

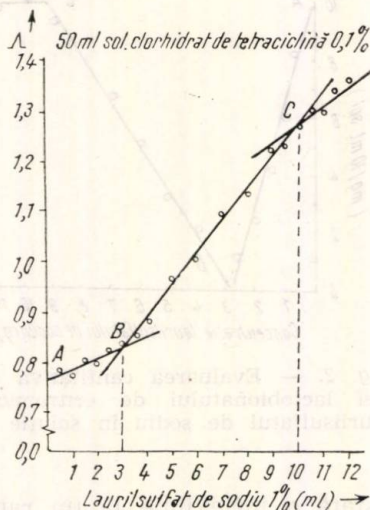


Fig. 5. — Titrare conductometrică a clorhidratului de tetraciclină cu laurilsulfatul de sodiu în soluție apoasă.

eritromicinei studiate, s-au executat spectrele în I.R. ale produșilor de reacție izolați în stare solidă, în comparație cu cele ale antibioticelor și laurilsulfatului de sodiu ca atare (figurile 6, 7, 8 și 9).

În cazul spectrului produsului de reacție al tetraciclinei cu lauril-sulfatul de sodiu, se observă mici diferențe în comparație cu spectrele

substanțelor ca atare. Totuși, deplasarea suferită la banda de absorbție a vibrației de valență ν_{NH} simetric și asimetric de la 3350 cm^{-1} , la 3300 cm^{-1} respectiv de la 3000 la 2950 cm^{-1} , cât și a benzii amidă I

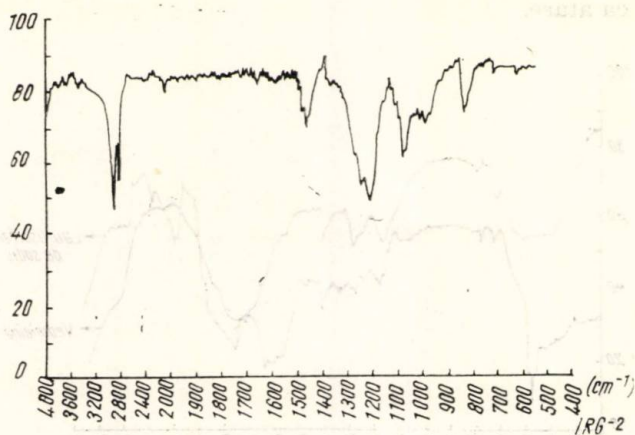


Fig. 6. — Spectrul în I. R. al laurilsulfatului de sodiu.

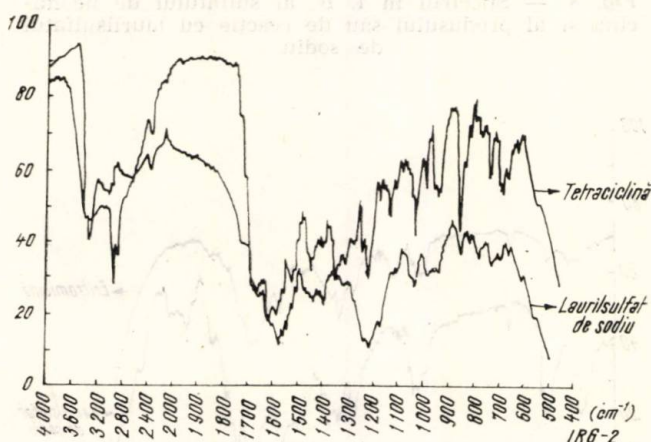


Fig. 7. — Spectrul în I. R. al clorhidratului de tetraciclina și al produsului său de reacție cu laurilsulfatul de sodiu.

de la 1670 la 1650 cm^{-1} cât mai ales cea a benzii amidă II de la 1360 la 1320 cm^{-1} , ar indica o angajare a grupării amidice din tetraciclina în interacțiunea studiată (fig. 7).

În spectrul produsului de reacție al neomicinei cu laurilsulfatul de sodiu se regăsesc benzile laurilsulfatului de sodiu, însă ale neomicinei sînt modificate, mai ales în regiunea $1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$, domeniul vibrațiilor cuplate. Datorită complexității structurii, este greu a se pronunța asupra semnificației modificărilor observate (fig. 8).

În cazul eritromicinei, spectrul produsului de reacție cu laurilsulfatul de sodiu conține toate benzile nemodificate ale eritromicinei și

laurilsulfatului de sodiu, dar, surprinzător, apare o bandă foarte bine formată, la $3\,550\text{ cm}^{-1}$ (fig. 9). Se poate considera că aceasta se datorește unor legături de hidrogen care sînt favorizate în produsul de reacție al lactobionatului de eritromicină cu laurilsulfatul de sodiu, față de cazul substanțelor ca atare.

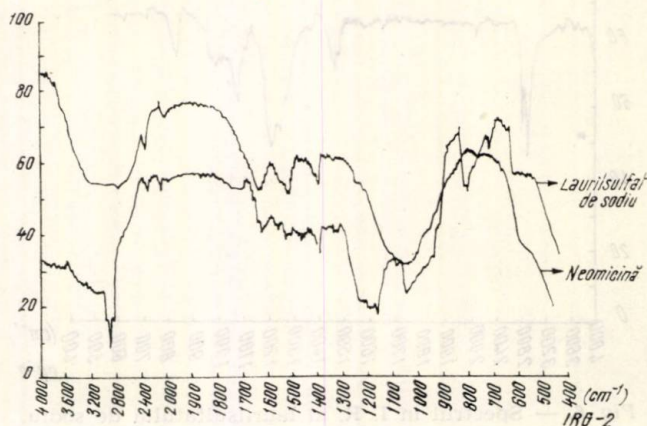


Fig. 8. — Spectrul în I. R. al sulfatului de neomicină și al produsului său de reacție cu laurilsulfatul de sodiu.

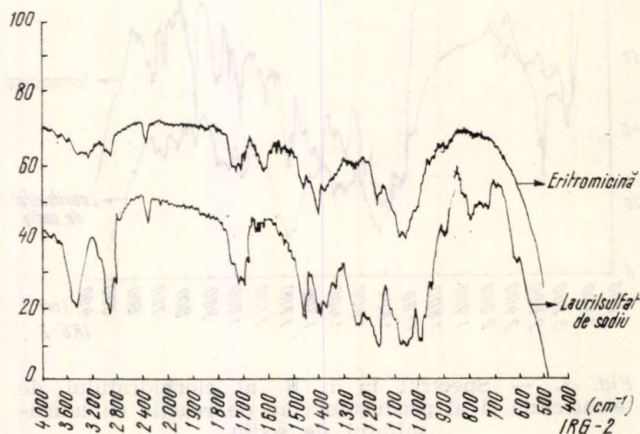


Fig. 9. — Spectrul în I. R. al lactobionatului de eritromicină și al produsului său de reacție cu laurilsulfatul de sodiu.

CONCLUZII

1. Prin metoda spectrofotometrică și conductometrică s-a putut pune în evidență formarea unor asociații moleculare între laurilsulfatul de sodiu și antibioticele studiate: clorhidratul de tetraciclină, sulfatul de neomicină și lactobionatul de eritromicină, în raporturi molare bine

definite, care în prezența unui exces de tensioactiv, în soluție apoasă, se solubilizează.

2. Din spectrele în I.R. ale produșilor de reacție izolați, în comparație cu ale substanțelor care au reacționat, reies grupările de atomi implicate în interacțiune.

3. Din punct de vedere farmaceutic, în urma interacțiunii studiate, rezultă un produs de reacție, insolubil în apă la concentrațiile de lucru obișnuite ale componentilor, ceea ce constituie o incompatibilitate farmaceutică evidentă.

BIBLIOGRAFIE

1. ASHWORTH K. W., HEARD D. D. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966, 18 Supl., 98 S—102 S.
2. BAN I., CIOCĂNELEA V., SUCIU GH., MUNTEANU L., PASTOR L., MARCU L., BERGNER E., BOGDAN S. — *Farmacia (București)*, 1967, 2, 115.
3. CADORNIGA C. R. — *An. Acad. Farm. (Madrid)*, 1962, 28, 27.
4. FORTUNATO S. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1959, 5, 263.
5. HUTTENRAUCH R., SUSS W., SCHMEISS U. — *Pharmazie*, 1969, 10, 646.
6. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E., VITEC N. — *Farmacia (București)*, 1967, 10, 577—585.
7. JOBB P. — *Ann. Chim.* 1928, 10, 113.
8. KABINS S. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 206—212.
9. KEDVESSY G., SZIJARTO T. — *Pharmazie*, 1966, 21, 43.
10. LEUCUȚA S., SCHWARTZ I. — *Ann. pharm. franc.* 1970, 28, 283.
11. LEUCUȚA S., SCHWARTZ I. — *Farmacia (București)*, 1972, XX, 1, 35.
12. MONKHOUSE D. C., LACH J. L. — *Can. J. Pharm. Sci.*, 1972, 2, 29—46.
13. MULLEY B. A., METCALF A. D. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, 6, 774.
14. OSLET J. — *J. Pharm. Belg.*, 1963, 3—4, 121—136.
15. OSLET J. — *J. Pharm. Belg.*, 1963, 11—12, 519—524.
16. POPOVICI ADRIANA, ROGOȘCĂ MARIA, PETER M., LEUCUȚA S., SCHWARTZ I. — Compatibilitatea unor agenți tensioactivi anionici din unguente cu antibiotice, vol. Congresului național de farmacie, 4—6.VII.1973, București.
17. SAVOPOL E. — *Practica farmaceutică*, 1971, vol. II, 85.
18. STAWOWCZYK A., KROWCZYNSKI L., FARA J. — *Farm. Pol.*, 1971, 27, 399.
19. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — *Substanțe auxiliare farmaceutice*, Ed medicală, București, 1969.
20. ULLMANN E., THOMA K., ROMBACH R. — *Pharmazie*, 1967, 22, 700.
21. * * * — *Pharmacopeea Hungarica*, ed. a VI-a, Medicina Egeszsegugyi Konyvkiado, Budapesta, 1967.

Articol intrat în redacție la 28. I. 1974

Indicele de clasificare : 615.779.93 : 615.732.12

SUMMARY

S. Leucuța, I. Schwartz, Adriana Popovici — PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF THE INTERACTION BETWEEN SODIUM LAURYL SULPHATE AND SOME ANTIBIOTICS

The interaction between sodium lauryl sulphate and three antibiotics (tetracyclin, neomycin and erythromycin) was studied by spectrum analysis in infrared and ultraviolet light and by conductometric determinations.

Evidence was found of the formation of certain molecular associations between sodium lauryl sulphate and the antibiotics studied, in well defined molar ratios, and which become soluble in the presence of excess tensioactive agent in the solution. The spectra in infrared light of the reaction products isolated revealed the groups of atoms implicated in the interaction. From the pharmaceutical point of view the interaction between sodium lauryl sulphate and the three antibiotics represents an obvious incompatibility.

РЕЗЮМЕ

С. Леукуца, И. Шварц, Адриана Попович — ХИМИКО-ФИЗИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ЛАУРИЛ-СУЛЬФАТОМ НАТРИЯ И НЕКОТОРЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

При спектральной анализе с применением инфракрасных и ультрафиолетовых лучей и при помощи кондуктометрических определений авторы исследовали взаимодействие между лаурил сульфатом натрия и 3 антибиотиками (тетрациклин, неомицин и эритромицин).

Было установлено образование молекулярных соединений между лаурил сульфатом натрия и исследованными антибиотиками в условиях хорошо определенных молярных отношений, которые в присутствии излишка тензиоактивного вещества — растворяются.

При исследовании инфракрасного спектра выделенных во время реакции производных, выявляются группы атомов, участвующих в взаимореакциях.

С фармацевтической точки зрения взаимная реакция между лаурил сульфатом натрия и исследованными 3 антибиотиками представляют собой выраженную несовместимость.

Influența unor macromolecule asupra difuziunii clorhidratului din soluții

Lucreția Guți, Paulina Beți

Laboratorul de tehnică farmaceutică II, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-a urmărit in vitro, printr-o reacție calitativă, timpul de difuziune al clorhidratului din diferite soluții coloidale.

S-a constatat că soluțiile coloidale de alcool polivinilic, de polivinilpirolidonă, de hidroxietilceluloză, de gelatină și mace-rate de althea asigură o bună cedare a clorhidratului și totodată stabilitatea sa.

Clorhidratul ($\text{CCl}_3\text{-CHO.H}_2\text{O}$), deși prezintă avantaje nete față de celelalte substanțe sedative și hipnotice (somm liniștit, urmat de deștep-tare plăcută, nu se acumulează și nu produce fenomene secundare), nu este utilizat pe măsura valorii sale terapeutice din cauza efectului iri-tant local pe care îl exercită (greturi, vărsături, senzație de arsuri epi-gastrice) atât substanța ca atare, cât și metaboliții săi (acidul triclorace-tic, tricloretnanol). Această iritație se produce asupra mucoasei gastroduo-denale, în cazul administrării orale, ca și asupra mucoasei rectale, în cazul administrării intrarectale (4).

Pentru a evita acțiunea iritantă digestivă, se recomandă adminis-trarea clorhidratului în concentrații slabe sau în asocieri cu o substanță protectoare a mucoasei (sirop, mucilagiu de gumă arabică, mucilagiu de alginat de sodiu, mucilagiu de tragacanta).

Folosirea soluțiilor coloidale de gumă arabică, gumă tragacanta sau alginat de sodiu, în unele formule se bazează numai pe principiul utilizării lor ca substanțe protectoare, indiferent de acțiunea diferențiată (pozitivă sau negativă) pe care aceste macromolecule o pot avea asupra difuziunii sau stabilității clorhidratului.

Din acest punct de vedere, în literatură nu am găsit un studiu care să justifice folosirea în măsură egală a celor 3 mucilagii ca substan-țe protectoare.

Ținând seama de aceasta, ne-am propus studierea influenței unor macromolecule naturale, sintetice și semisintetice asupra difuziunii clorhidratului.

CERCETĂRI DE LABORATOR

Importanța crescândă pe care macromoleculele semisintetice (meltilceluloza, carboximetilceluloza sodică) și sintetice (alcool polivinilic, polivinilpirolidonă) o prezintă în aplicațiile terapeutice și farmaceutice

ne-a determinat să le folosim și ca vehicul pentru cloralhidrat, paralel cu macromoleculele naturale (gumă arabică, gumă tragacanta, gelatină, agar-agar etc.).

Prepararea mucilagiilor s-a făcut după indicațiile din literatură, iar concentrația lor a variat între 0,50 și 5%, avându-se în vedere că vîscozitatea lor să fie asemănătoare (2).

Pentru a putea stabili care dintre mucilagiile luate în lucru prezintă avantaje ca înlocuitor al vehiculului apos la prepararea soluțiilor cu cloralhidrat, am urmărit *in vitro* timpul de difuziune al acestuia, comparativ cu difuziunea lui din apă sau infuzii de mușetel.

Principiul acestei metode a constat în măsurarea timpului de cînd începe și pînă cînd se termină difuziunea cloralhidratului din soluțiile de experimentat, printr-o membrană de dializă (celofan) într-o soluție de reactiv Fehling.

Pentru aceasta, într-un tub de 8 cm lungime și 1,7 cm lățime, terminat la un capăt cu membrană de dializă (celofan), s-au introdus 2 ml din soluția de cloralhidrat de experimentat; cantitatea de cloralhidrat existentă în acești 2 ml a fost de 1,2 g, concentrație la care se asigură în bune condiții reacția dintre cloralhidrat și reactivul Fehling.

Tubul cu soluția de cloralhidrat s-a introdus în alt vas de circa 20 ml capacitate, în care se află 5 ml soluție de reactiv Fehling, în așa fel încît tubul de dializă să intre numai 1 mm în soluția de reactiv.

Intensitatea difuziunii se constată după cantitatea de oxid cupros care depune, prin încălzirea la fierbere a soluției Fehling, în care a difuzat cloralhidratul.

Din 5 în 5 minute tubul cu soluția de cloralhidrat se trece în alt vas cu reactiv Fehling. În felul acesta s-a putut urmări începutul difuziunii cloralhidratului, difuziunea maximă și sfîrșitul difuziunii.

Difuziunea cloralhidratului din soluțiile coloidale studiate s-a urmărit la preparare și după 10 zile. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul I.

Din rezultatele exprimate în acest tabel se desprind următoarele observații :

— Difuziunea cloralhidratului din soluțiile apoase începe imediat, durează numai 15 minute și este foarte slabă.

— Din soluțiile coloidale, începutul difuziunii are loc după 5—45 minute (mucilagiul de gumă arabică), după 10 minute (mucilagiul de agar-agar, de gelatină, de hidroximetilceluloză, de P.V.P.), după 15—16 minute (mucilagiul de gelatină de metilceluloză, de alcool polivinilic), după 30—35 minute (mucilagiul de pectină, de amidon, de alginat de sodiu, de carboximetilceluloză sodică) sau chiar după 45 de minute (mucilagiul de tragacanta).

Intensitatea difuziunii este imperceptibilă în cazul mucilagiului de alginat de sodiu și carboximetilceluloză sodică și foarte mică în cazul mucilagiului de gumă arabică, de metilceluloză, de pectină etc.

Din mucilagiul de althea, de gelatină, de hidroximetilceluloză, de alcool polivinilic și din mucilagiul de polivinilpirolidonă, are loc cea mai bună difuziune atît ca intensitate, cît și ca durată (40—45').

Din mucilagiul de gumă tragacanta 0,50% difuziunea cloralhidrat este mai bună decît din cel 2% deoarece difuziunea începe mai repede.

Difuziunea clorhidratului din diferite soluții coloidale

Nr. crt.	Natura vehiculului	Timp de difuziune (în minute)					
		La preparare			După 10 zile		
		Începutul difuziunii după:	Maximum de difuziune	Sfârșitul difuziunii	Începutul difuziunii după:	Maximum	Începutul difuziunii
1	Apă	5	10	15	15	—	—
2	Infuzie de mușețel	— +	— +	— +	15	—	—
3	Mucilagiul de gumă arabică 2 %	5	20	30	20	35	—
4	Mucilagiul de gumă tragacanta 2 %	— +	+	— +	60	—	—
5	Mucilagiul de gumă tragacanta 0,50 %	45	55	80	40	—	—
6	Mucilagiul de althea	+	+	+	15	20	40
7	Mucilagiul de agar-agar 2 %	10	25	35	20	—	—
8	Mucilagiul de amidon 2 %	+	+	— +	30	—	—
9	Mucilagiul de pectină 2 %	35	45	55	—	—	—
10	Mucilagiul de gelatină 2 %	30	45	55	—	—	—
11	Mucilagiul de alginat de sodiu 2 %	— +	— +	— +	15	25	30
12	Mucilagiul de MC 0,5 %	10	30—35	45	—	—	—
13	Mucilagiul de CMC Na	+++	++	+	—	—	—
14	Mucilagiul de hidroxietilceluloză	35	—	—	—	—	—
15	Mucilagiul de AP 5 %	— +	30	45	30	—	—
16	Mucilagiul de PVP 5 %	+	— +	— +	—	—	—
		30—35	—	—	—	—	—
		— +	20—25	35—40	25	—	45
		+++	+++	+++	25	30	45
		16	30	50	20	35	—
		+++	+	— +			
		10	25	40			
		++	++	++			

Legenda : +++ = intensitate foarte mare
 ++ = intensitate mare
 + = intensitate mică
 — + = intensitate foarte mică
 — — + = intensitate imperceptibilă

Urmărirea difuziunii clorhidratului după 10 zile de la preparare arată o creștere a timpului de începere a difuziunii pentru toate soluțiile și intensitățile scăzute, cu excepția difuziunii clorhidratului din mucilagiul de gelatină, de hidroximetilceluloză și de alcool polivinilic.

DISCUȚII

Abordarea acestei probleme ne-a condus la o serie de rezultate care comportă unele discuții, cu atât mai mult cu cât ele contravin unor formulări folosite în spitale sau indicate în unele formulare.

După cum se știe, clorhidratul provoacă unele intoxicații destul de grave, cu tulburări ale sistemului nervos, iritații gastrointestinale, erupții cutanate, icter, albuminurie.

Aceste intoxicații s-ar datora descompunerii cloralihidratului în organism (tricloretanol, acid tricloracetic) sau descompunerii lui în cloroform și format, în soluțiile medicamentoase ce conțin substanțe alcaline.

Țuchel și colab. (5, 6, 7) au arătat că descompunerea cloralihidratului în mediu alcalin (hidroxid de sodiu, fosfat de sodiu, borax, fenobarbital sodic) este proporțională atât cu concentrația substanței alcaline, cât și cu a cloralihidratului și este în funcție de temperatură.

Adăugarea de substanțe coloidale (agar-agar, gumă arabică sau gelatină) a condus la încetinirea vitezei de reacție, care a variat în funcție de natura coloidului și de concentrație.

În scopul de a evita iritațiile gastrice, cloralihidratul se asociază uneori cu bicarbonat de sodiu, ca în formula următoare (3) :

Rp.

Chloralihidrati	2 g
Natrii bromati	5 g
Natrii	q. s.
Aqua	45 g
Mucilagiul de alginat de sodiu 2%	150 g

Ațit formularea acestei rețete, cât și tehnica de lucru, respectiv adăugarea de bicarbonat de sodiu în soluție de cloralihidrat pînă la reacție alcalină la turnesol, conduc la un preparat necorespunzător, deoarece bicarbonatul de sodiu, imprimă soluției un $\text{pH} = 8$, pH care, în funcție de concentrația cloralihidratului și de temperatură, duce la descompunerea acestuia.

Dacă la acestea adăugăm și faptul că din mucilagiul de alginat de sodiu difuziunea cloralihidratului, chiar în momentul preparării, este foarte slabă, rezultă clar că asocierea cloralihidratului cu substanțe macromoleculare alcaline nu este indicată.

Macromoleculele, după cum se știe, prin formarea de complecși prelungesc activitatea unor medicamente și permit o echilibrare finală a medicamentelor și, implicit, scăderea toxicității sau acțiunii iritante a acestora.

În experimentările noastre calitative s-a observat o diferență destul de mare între difuziunea complecșilor din mucilagiile cu macromolecule ionogene (gumă arabică, pectină, alginat de sodiu, agar-agar, carboximetilceluloză sodică etc.) și mucilagiile cu macromolecule neio-nogene (alcool polivinilic, polivinilpirolidonă, hidroxietilceluloză). Dintre mucilagiile cu produși poliuronici (pectine, gume, mucilagii) mucilagiul de rădăcină de altheea s-a dovedit net superior, datorită naturii mucilaginooase care nu imprimă pH acid sau alcalin, spre deosebire de alți produși poliuronici (gumă arabică, agar-agar etc.).

CONCLUZII

Din rezultatele obținute se pot desprinde concluzii :

1. S-a urmărit *in vitro*, printr-o reacție calitativă, timpul de difuziune al cloralihidratului din diferite soluții coloidale.
2. Dintre mucilagiile studiate, cele mai bune rezultate în ceea ce privește intensitatea și timpul de cedare le-a dat mucilagiul de alcool

polivinilic, de polivinilpirolidonă, de hidroxiethylceluloză, de gelatină și de rădăcină de althea.

3. Difuziunea clorhidratului din mucilagiile cu molecule neionogene (alcool polivinilic, polivinilpirolidonă, hidroxiethylceluloză) este superioară în comparație cu difuziunea din mucilagiile cu macromolecule ionogene (guma arabică, pectina, alginat de sodiu, agar-agar, carboximethylceluloză).

4. Din mucilagiile de tragacanta, de alginat de sodiu și de gumă arabică, indicate în literatură la prepararea clismelor cu cloralhidrat, difuziunea fiind necorespunzătoare, folosirea lor trebuie abandonată.

BIBLIOGRAFIE

1. BORȘ GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, 9, 52.
2. GUȚI L. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, 12, 729.
3. IONESCU STOIAN P. și colab. — Formular farmaceutic, Ed. medicală, București, 1968, p. 25.
4. PANAITESCU GH., POPESCU E. — Efectele secundare ale medicamentelor, Ed. medicală, București, 1970, p. 190—191.
5. ȚUCHEL N. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, 4, 205.
6. ȚUCHEL N., LENHARD — *Farmacia (Buc.)*, 1961, 6, 351.
7. ȚUCHEL N. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, 4, 213.

Articol intrat în redacție la 3. I. 1974.

Indicele de clasificare : 615.789 clorhidrat

SUMMARY

Lucreția Guți, Paulina Beti — THE INFLUENCE OF SOME MACROMOLECULES ON THE DIFFUSION OF CHLORALHYDRATE IN SOLUTIONS

The diffusion time of chloralhydrate in different colloidal solutions was determined by a qualitative reaction *in vitro*.

Colloidal solutions of polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidon, hydroxyethylcellulose, gelatin and macerated hollyhock (*Althea*) insured a good yield and the stability of chloralhydrate.

РЕЗЮМЕ

Луcreция Гути, Пылина Бети — ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ АКРОМОЛЕКУЛ НА ДИФФУЗИЮ ХЛОРАЛГИДРАТА В РАСТВОРЕ

Авторы *ин vitro*, при помощи качественной реакции, исследовали период диффузии хлоралгидрата в различных коллоидальных растворах.

Было констатировано, что коллоидальные спиртовые растворы поливинила, поливинил пиролидона, гидроксизтилцеллюлозы, желатины и мацерированные в растворе шалфея обеспечивают хорошую отдачу хлоралгидрата и вместе с тем его стабильность.

REFERAT

INFLUENȚA DIVERSELOR SĂRURI, AGENTILOR POLIHIDROXILAȚI ȘI ABSORBANȚILOR ASUPRA DOZĂRII BAZELOR ORGANICE CU ANIONI TENSIO-ACTIVI, ÎN SISTEME BIFAZICE, A. L. Helman, M. M. Flores, H. Gerschovich, M. Simoni, E. Bernal, M. Freytes, J. Halman, Ann. pharm. franç., 1974, 32, 5, 283, 294

Autorii studiază efectul sărurilor de anioni mono- și bivalenți, ca și de cationi mono-, bi- și trivalenți asupra dozării bazelor organice cu diocilsulfosuccinat de sodiu și larilsulfat de sodiu ca reactivi de titrare în siste-

mul bifazic; prezența în mediul de reacție a sărurilor și a polialcoolilor modifică rezultatul. În consecință, în cazurile unde aceștia se află împreună, separația este absolut necesară sau compararea cu un sistem similar din punctul de vedere al calității și al concentrației, dat fiind că rezultatele sînt reproductibile. Autorii nu recomandă nici o metodă pentru situațiile în care aceste baze trebuie dozate în formule care conțin adsorbantî. Se prezintă o ipoteză asupra mecanismelor ce stau la baza diferențelor constatate, față de loturile martor.

M. Cornescu

Identificarea componentelor uleiurilor volatile ale speciilor de *Thymus* prin metoda cromatografiei pe strat subțire. Nota I

Iolanda Geréd-Csegedi

Disciplina de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, Tg. Mureș

REZUMAT

Prin metoda cromatografică pe strat subțire adecvată, modificată de noi, s-au studiat componentele uleiurilor volatile obținute din *Thymus vulgaris* L. provenite din 7 grădini botanice ale diferitelor țări și cultivate în grădina de plante medicinale din Tg. Mureș.

Pentru identificarea componentelor uleiurilor de tim s-au studiat reacțiile de culoare și valorile R_f ale substanțelor etalon (Fluka).

Separarea componentelor uleiurilor volatile din speciile de *Thymus* comportă dificultăți, prin faptul că ele aparțin diferitelor grupe de compuși (alcooli, aldehyde, fenoli). Alegerea adsorbantului și eluentului, corespunzătoare separării optime a acestor componenți prin cromatografia pe strat subțire, constituie o problemă deosebit de dificilă pentru cercetători (2, 7, 11).

Aplicînd cromatografia pe strat subțire în studierea uleiurilor volatile din speciile de *Thymus* existente în România, ne-am călăuzit după investigațiile efectuate anterior de diferiți autori, în domeniul analizei uleiurilor volatile (5, 9, 10, 81, 4, 6, 3).

PARTEA EXPERIMENTALA

MATERIAL ȘI METODA

Pe baza cercetărilor efectuate, adsorbantul cel mai adecvat s-a dovedit a fi amestecul de oxid de aluminiu, silicagel, sulfat de calciu și celite (10 : 10 : 3 : 2). Din acest amestec s-a pregătit o pastă fină, cu 70 ml apă distilată, și s-a aplicat cu ajutorul aplicatorului mecanic pe plăcile de sticlă 20×20 cm, într-o grosime de 0,25 mm. A doua zi, plăcile s-au activat în etuvă timp de o oră, la 150°C, pe urmă cromatoplaca a fost împărțită în fișii de forme alungite, avînd o lățime de 1,5 cm, ce se termină cu o porțiune îngustă de 2 mm, folosindu-se un șablon de plexi (fig. 1).

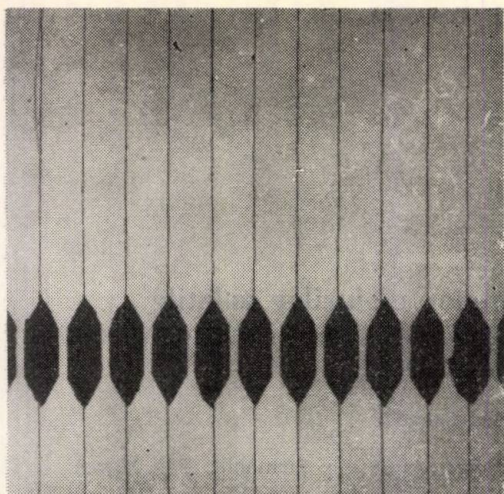


Fig. 1

substanțe etalon (Fluka). Reacțiile de culoare și valorile R_f ale substanțelor etalon sînt redată în tabelul I.

Dintre revelatorii preconizați de diferiți autori (7, 10), am constatat că cel mai potrivit este cel recomandat de Messerschmidt (5) format dintr-o soluție de vanilină 2%, aldehydă anisică 0,5%, acidulată cu 2 ml acid sulfuric concentrat.

Tabelul I

Reacții de culoare și valorile R_f ale substanțelor etalon

Nr. crt.	Denumirea substanțelor etalon	Valorile R_f	Aldehydă anisică 0,5% Vanilină 2%
1	Geraniol	0,35	albastru-verzui
2	Terpineol	0,37	gri
3	Citronelol	0,40	albastru
4	Borneol	0,45	roz-gălbui
5	Linalol	0,47	verde
6	Cervacrol	0,59	roșu
7	Timol	0,60	roșu deschis
8	Citral	0,63	gri-albastru
9	Nerolidol	0,65	violet
10	Eucalyptol	0,70	albastru-gri
11	Acetat de bornil	0,78	portocaliu deschis
12	Acetat de geranil	0,80	albastru-verzui
13	Acetat de linalil	0,82	verde

Pentru compararea componentelor uleiurilor volatile existente în speciile de *Thymus* provenite din flora spontană am cercetat mai întîi pe cele din *Thymus vulgaris* L. provenit din șapte grădini botanice din diferite țări și cultivat în grădina de plante medicinale din Tg. Mureș. Rezultatele cromatogramelor sînt redată în tabelul II.

Cromatogramele obținute cu uleiuri volatile provenite din specia *Th. vulgaris* L. au prezentat o compoziție foarte unitară. În toate cazurile am reușit să punem în evidență 3 respectiv 4 componente principale

(borneol, linalol, timol și acetat de linalil) spre deosebire de specia colectivă *Th. serpyllum*. L. în uleiurile căreia am putut identifica 8—9 componente.

Tabelul II

Componentele principale identificate în uleiul volatil al *Thymus vulgaris* L. provenită din diferite grădini botanice

Nr. crt.	Denumirea componentelor	Jena	București	Poznań	Leipzig	Tg. Mureș	Strasbourg	Zagreb
1	Geraniol							
2	Terpineol							
3	Citronelol							
4	Borneol			+	+	+	+	+
5	Linalol	+	+	+	+	+	+	+
6	Cervacrol							
7	Timol	+	+	+	+	+	+	+
8	Citral							
9	Cineol							
10	Acetat de bornil	+	+				+	+
11	Acetat de linalil		+	+	+	+	+	
12	Hidrocarburi	+						+

CONCLUZII

Cromatografia pe strat subțire este o metodă adecvată pentru identificarea componentelor uleiurilor volatile de *Thymus*.

Cromatoplacla, împărțită în fișii de formă alungită, s-a dovedit foarte potrivită pentru executarea experiențelor în serie.

Cromatograma uleiului volatil, obținut din specia *Thymus vulgaris* L. prezintă o compoziție foarte unitară. În toate cazurile au fost identificate 3, respectiv 4 componente principale (borneol, linalol, timol, acetat de linalil).

BIBLIOGRAFIE

1. DEMOLE E. — *J. Chromatogr.*, 1958, 1, 24.
2. HERMANEK S., SCHWARZ V., CEKAN Z. — *Pharmazie*, 1961, 16, 11, 566.
3. HÖRHAMMER L., WAGNER H., LAY B. — *Pharmazie*, 1960, 15, 645.
4. LEDERER E. — *La France et ses parfums*, 1960, 3, 38.
5. MESSERSCHMIDT W. — *Planta med. (Stutt.)*, 1965, 13, 1, 56.
6. PARIS M. R., GODON M. — *An. pharm. franç.*, 1961, 19, 86.
7. PATAKI GY., KELEMEN I. — *J. Chromatogr.*, 1963, 11, 1, 50.
8. RANDEKATH K. — *Tin-layer chromatography*, Verlag-Chemie, Weinheim, 1966, p. 259.
9. REITSEMA H. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1954, 43, 414.
10. STAHL E. — *Dünnschicht Chromatographie*, Springer Verlag, Heidelberg, 1962, p. 488.
11. VÁGUJFALVI D., TYIHÁK E. — *Herba Hung.*, 1963, II, 3, 361.

Articol intrat în redacție la 10.V.1974.

Indicele de clasificare : 615.32 Thymus : 545.844

SUMMARY

Iolanda Gerédi-Csegedi — IDENTIFICATION OF THE VOLATILE OIL COMPONENTS OF *THYMUS VULGARIS* SPECIES BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

The volatile oil components obtained from the garden herb thyme supplied by seven botanical gardens of different countries and cultivated in the Medicinal Plant Garden of Tîrgu Mureş were studied by thin layer chromatography, modified by the author.

The thyme volatile oils were identified by staining tests and determination of the Rf values by comparison with the standard substances (Fluka).

РЕЗЮМЕ

Иоланда Жереди-Чегеди — ИДЕНТИФИКАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ ЛЕТУЧИХ МАСЕЛ ВИДА *THYMUS* ПРИ ПОМОЩИ ТОНКОСЛОЙНОГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА. СООБЩЕНИЕ I

При помощи видоизмененного автором адекватного тонкослойного хроматографического метода исследовались компоненты летучих масел, полученных из растений *Thymus vulgaris* L. растущих в 7 ботанических садах различных стран и культивированных в саду лекарственных растений г. Тыргу-Муреш.

Для идентификации компонентов соответствующих масел исследовались цветные реакции и значения Rf эталонных препаратов (Флука).

BIBLIOGRAPHY

1. BARKER E. — J. Chromatogr., 1967, 1, 2.
2. HERMANN S. SCHWAB V. SCHWAB A. — Pharmazie, 1967, 12, 325.
3. HERMANN S. WAGNER H. LAY H. — Pharmazie, 1967, 12, 325.
4. LIEBNER E. — J. Pharmazie, 1967, 12, 325.
5. MARSCHSCHMIDT W. — Planta med., Stuttgart, 1967, 12, 1, 22.
6. LARIS M. R. CORDON M. — Ann. Pharm. France, 1967, 12, 22.
7. PATAKI GY. KELEMEN I. — J. Chromatogr., 1967, 12, 1, 30.
8. KÄRBERHATH K. — Thin-layer chromatography, Verlag Chemie, Weinheim, 1967, 12, 1.
9. KÄRBERHATH K. — J. Pharm. France, 1967, 12, 1, 30.
10. STANI E. — Dansk. Tidsskr. Farm., 1967, 12, 1, 30.
11. V. GULAI V. D. TYHAK E. — Soviet Pharm., 1967, 12, 1, 30.

Indirizzo: 61033, Tîrgu Mureş, Romania.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Д. Штефэнеску, Ирина Предеску, Параскива Бырзэ — Получение оксигенированных и аминных органических производных при помощи электрических разрядов высокой частоты — реактивной система аммиака-метан-водные пары и в системе аммиак — пары О-ксилен.	1
А. Раду, М. Тэмаш, Адриана Отлэкан — Сравнительное исследование флавонов, содержащихся в целых местных видов бузины (<i>Sambucus nigra</i> L., <i>S. ebulus</i> L., <i>S. racemosa</i> L.)	9
А. Ионикэ, Дорина Косма — Цитологический эффект некоторых обладающих пуриновым ядром алкалоидов в отношении растительной клетки.	17
С. Поп, Виорика Аруштей, Аурелия Мэрне, Михаела Питя — Действие некоторых продуктов синтеза из группы гидразидов на зеленую водоросль <i>Scenedesmus asutus</i> (Сообщение I)	25
Петра Бан, Мария Михэилеску — Аналитическое исследование некоторых местных глицеридовых производных в целях их использования в качестве оснований для масел. Сообщение I.	33
Теодора Станчу — К вопросу стабильности стероидных гормонов, исследуемых при помощи тонкослойной хроматографии. Сообщение I. Исследование андрогенных гормонов.	37
С. Лейкуцэ, Л. Швартц, Адриана Попович — Физико-химические исследования по вопросу взаимодействия между лаурилсульфатом натрия и некоторыми антибиотиками	47
Лукреция Гуци, Паулина Беци — Влияние некоторых макромолекул на диффузию хлора гидрата в растворах.	55
Иоланда Жере-Сегеди — Идентификация компонентов летучих масел, содержащихся в видах <i>Thymus</i> при помощи тонкослойного хроматографического метода. Сообщение I.	61

Рефераты

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

- D. Ștefănescu, Irina Predescu, Paraschiva Bârză — Obținerea de compuși organici oxigenați și aminați prin descărcări electrice la înaltă frecvență în sistemul reactant amoniac-metan-vapori de apă și în sistemul amoniac-vapori de o-xilen 1
- A. Radu, M. Tămaș, Adriana Otlăcan — Studiul comparativ al flavonelor din florile speciilor indigene de stoc (*Sambucus nigra* L., *S. ebulus* L., *S. racemosa* L.) 9
- A. Ionică, Dorina Cosma — Efectul citologic al unor alcaloizi cu nucleu purinic asupra celulei vegetale 17
- S. Pop, Viorica Aruștei, Aurelia Mărie, Michaela Pitea — Acțiunea unor produși de sinteză din grupa hidrazidelor asupra algei verzi *Scenedesmus acutus* (I) 25
- Petra Ban, Maria Mihăilescu — Studiul analitic al unor produși gliceridici indigeni, în vederea utilizării lor ca baze de unguent. Nota I 33
- Teodora Stanciu — Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire. Nota I. Cercetarea hormonilor androgeni. 37
- S. Leucuța, I. Schwartz, Adriana Popovici — Studiu fizico-chimic asupra interacțiunii laurilsulfatului de sodiu cu unele antibiotice 47
- Lucreția Guți, Paulina Beți — Influența unor macromolecule asupra difuziunii cloralhidratului din soluții 55
- Iolanda Geréd-Csegedi — Identificarea componentelor uleiurilor volatile ale speciilor de *Thymus* prin metoda cromatografiei pe strat subțire. Nota I 61

Referate

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. Nr. 137/5602/1975

EDITURA MEDICALĂ



I. P. Informația c. 658

41 500

Lei 6

E 2159



REFERĂLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct :	prof. V. STĂNESCU
Secretari de redacție :	farm. VASILICA ANTONESCU
	conf. ST. TAMAȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, conf. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, conf. D. OȚLEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1976

CONTENTS

Original Works. Experimental Investigations	Page.
I. Ciulei, Denisa Mihele, V. Ilie — <i>Chemical Study of the Lipophil Fraction in Inula ulginosa Sbth.</i>	65
V. Arieșan, Elena Chindriș, Doina Ghiran, Zenaida Cojocaru — <i>Investigations on Some Synthetic Antitrichomoniasis Drugs (2,5-Dihydroxybenzoic Acid N-Substituted Amides)</i>	71
I. Grecu, M. Bojiță — <i>Cd (II) Anionic Complexes Applicable to the Study of Guanetidin Determination</i>	77
D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — <i>The Synthesis of Some Thiourea Derivatives with 1,3,4-Thiadiazol, with a possible Pharmacodynamic Activity</i>	83
T. Goina, St. Hobai, Angelica Rodeanu — <i>The Utilization of Ion-Selective Membrane Electrodes (ISME) in the Determination of Drugs</i>	89
V. Stroescu, Al. Granici, Michaela Constantinidi — <i>Experimental Investigations on Diftalon, a New Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug</i>	95
Teodora Stanciu — <i>Comments on the Study of the Densitometric Determination of Steroid Hormones</i>	103
H. Popescu, Iulia Țugui — <i>Amino Acids in Coriandrum sativum Fruit</i>	107
Gabriela Georgescu — <i>Study of Some New Diphenyl-Sulphonyl-Hydrazide Complexes with a Potential Pharmacodynamic Activity. Note II. Thermogravimetric and Thermodifferential Analysis of the Stability of the Complexes</i>	113
Aura Cicotti — <i>P. Kablikianus Tausch. Action on the Smooth Intestinal Musculature</i>	119
Petra Ban, Maria Mihăilescu — <i>Analytical Study of Some Indigenous Glyceride Product in View of Their Utilization as Ointment Bases. Note II</i>	125

Reviews

Reports



Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 14.10.71.

VOLUMUL XXIV

APRILIE 2 Iunie

1976

LUCRĂRI ORIGINALE — CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Studiul chimic al fracțiunii lipofile din *Inula uliginosa* Sbth.

I. Ciulei, Denisa Mihele, V. Ilie

Disciplina de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

În completarea cercetărilor întreprinse de noi pentru cunoașterea compoziției chimice a plantei Inula uliginosa Sbth, care dă rezultate bune în tratamentul papilomatozei, autorii au izolat și caracterizat din fracțiunea lipofilă o hidrocarbură saturată aciclică, acizii grași superiori și un fitosterol (β -sitosterol).

Studiul cromatografie în gaz-lichid al esterilor metilici al acizilor grași din fracțiunea lipidică a permis separarea și identificarea acizilor : caprilic, caprinic, lauric, miristic, palmitic, oleic și stearic.

Cercetările efectuate la noi asupra speciei *Inula uliginosa* Sbth., folosită de medicina populară în tratamentul papilomatozei, au stabilit conținutul în taninuri, derivați o-dihidrofenoici și ulei volatil, din care a fost izolat heleinina (1, 2). A mai fost semnalată prezența pigmentilor flavonici, saponine și compuși sterolici (1).

Pentru cunoașterea compoziției chimice a produsului vegetal care dă rezultate pozitive în tratamentul papilomatozei la oameni și animale, ne-am propus să efectuăm un studiu asupra fracțiunii lipofile din părțile aeriene ale acestei compoziții, foarte larg răspândită în flora țării noastre.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Produsul vegetal constituit din partea aeriană a plantei *Inula uliginosa* Sbth., colectat în perioada înfloririi (1970), a fost uscat în condiții naturale și pulverizat.

Pentru obținerea fracțiunii lipofile, produsul vegetal a fost extras cu eter de petrol (p.f. 35—40°C) într-un aparat Soxhlet (schema din fig. 1). Prin concentrarea extractului eteric uscat pe Na_2SO_4 anhidru, s-a obținut un reziduu semisolid, onctuos de culoare verde (1,26%).

a grupei CH_3 se poate trage concluzia că numărul grupărilor CH_2 este mai mare. Acest fapt este confirmat de prezența dubletului de la 722 și 731 cm^{-1} atribuit vibrației de legănare a grupei CH_2 (hidrocarburi C_{20}). Banda de la 1380 cm^{-1} atribuită vibrației de deformare simetrice a grupării CH_3 este caracteristică hidrocarburilor cu un număr impar de atomi de carbon.

Structura de hidrocarbură este confirmată și de prezența benzii de absorbție de la 1470 cm^{-1} atribuită vibrațiilor asimetrice de deformare a

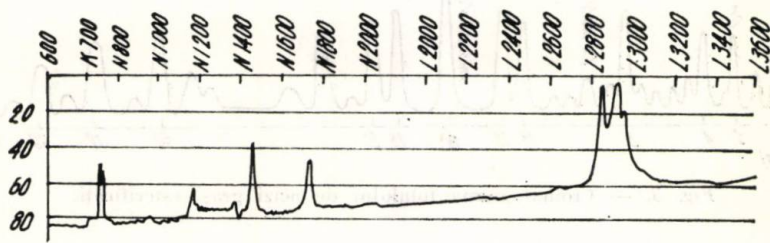


Fig. 2.

grupei CH_3 și a vibrației de forfecare a grupei CH_2 care se suprapune, ca și de prezența benzii de la 1175 cm^{-1} atribuită vibrației de pendulare a grupei CH_2 .

Absorbția de la 1742 cm^{-1} se datorește legăturii $\text{C}=\text{O}$ din acetonă, solvent folosit la extragerea și purificarea acestei substanțe (fig. 2).

SEPARAREA ACIZILOR GRAȘI LIBERI

Soluția acetică (I) prin concentrare conduce la un reziduu verde ($1,06\%$), care se tratează cu o soluție normală de Na_2CO_3 până la pH 7,5, apoi se extrage cu eter etilic. Soluția apoasă (II) se acidulează cu HCl (pH = 1) și se extrage cu eter. Din extractul eteric prin spălare cu o soluție saturată de NaCl și apă, uscare pe Na_2SO_4 anhidru și concentrare, se obține fracțiunea acizilor grași liberi ($0,091\%$).

SEPARAREA ACIZILOR GRAȘI COMBINAȚI

Soluția eterică (III), spălată cu soluție saturată de NaCl și apă, uscată apoi pe Na_2SO_4 anhidru, se concentrează. Reziduu ($0,92\%$) se saponifică cu o soluție alcoolică de KOH (2N) prin fierbere la reflux timp de 3 ore. Se concentrează la reziduu, care se ia de mai multe ori cu apă la cald. Soluția apoasă alcalină se extrage în repetate rânduri cu eter etilic. Soluția apoasă alcalină (V) se acidulează cu HCl (pH = 1), se extrage cu eter etilic, din care, după spălare, uscare și concentrare, se obține fracțiunea acizilor grași combinați ($0,41\%$).

ANALIZA CROMATOGRAFICĂ ÎN GAZ-LICHID A ACIZILOR GRAȘI

În acest scop s-a folosit cromatograful de gaze Perkin-Elmer 900 cu detector de ionizare în flacără.

Pentru analiza cromatografică în gaz-lichid a esterilor acizilor organici se folosește, în general, o coloană ce conține ca fază staționară succinatul de

La analizarea probelor s-a folosit o coloană originală (Perkin-Elmer) din oțel inoxidabil, lungă de 2 m, cu diametrul interior de 2 mm, avînd o

La analizarea probelor s-a folosit o coloană originală (Perkin-Elmer) din oțel inoxidabil, lungă de 2 m, cu diametrul interior de 2 mm, avînd o

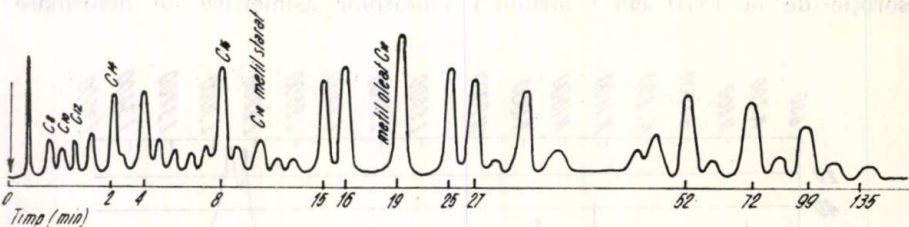


Fig. 3. — Cromatograma totalului de acizi grași esterificați.

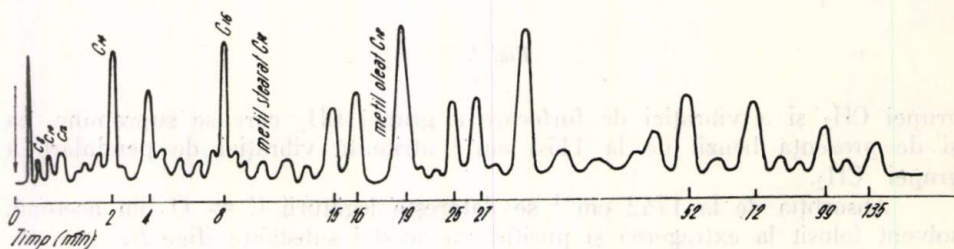


Fig. 4. — Cromatograma acizilor grași liberi esterificați.

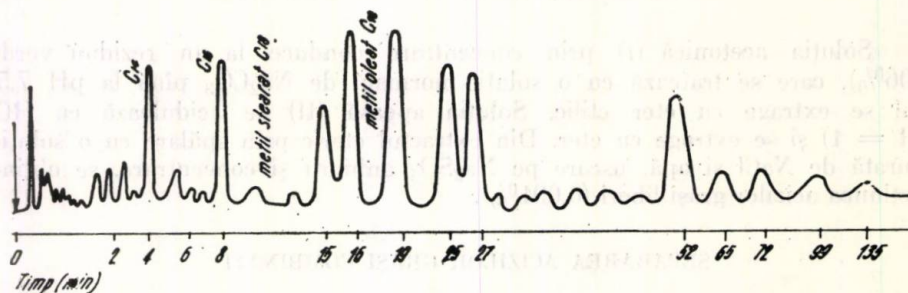


Fig. 5. — Cromatograma acizilor grași combinați esterificați.

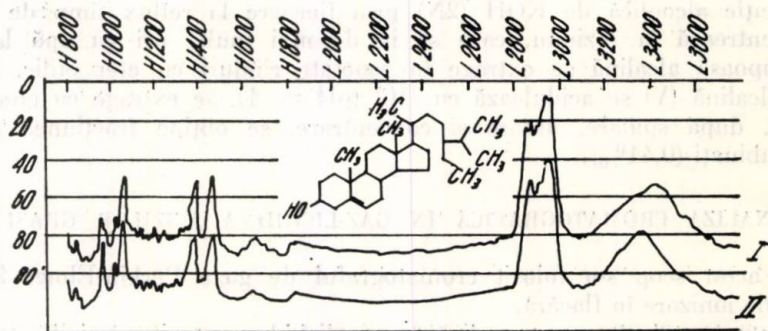


Fig. 6. —

umplutură dietilenglicol adipat, depus în proporție de 15% pe cromosorb P silanizat 80—100 mesh. Drept gaz purtător s-a utilizat azotul, cu un debit (măsurat la temperatura camerei) de 32,5 ml/min. Temperatura de lucru a coloanei a fost de 190°C, temperatura de vaporizare a probei de 400°C, iar temperatura detectorului de 240°C.

Pentru transformarea acizilor grași izolați în esteri metilici, s-a folosit următoarea tehnică de lucru : 5 g probă de analizat se tratează cu 25 ml metanol anhidru și 1 ml H_2SO_4 concentrat, menținându-se pe baie de apă la 70—80°C timp de 2 ore. După răcire amestecul se aduce într-o pilnie de separare și se extrage de două ori cu câte 50 ml eter etilic. Soluțiile eterice reunite se spală cu apă distilată pînă la reacție neutră, se usucă pe Na_2SO_4 anhidru și se concentrează la vid.

Ca substanțe etalon s-au folosit esterii metilici ai acizilor : caprilic (C_8), caprinic (C_{10}), lauric (C_{12}), miristic (C_{14}), palmitic (C_{16}), oleic (C_{18}), cromatografic puri (Carlo-Erba). Esterul metilic al acidului stearic (C_{18}) a fost preparat de către noi și identificat prin spectrul I.R.

Identificarea esterilor acizilor din fracțiunile izolate de noi s-a efectuat prin metoda determinării timpului de reținere și prin metoda adaosului.

Din fracțiunea lipofilă și din fracțiunea acizilor grași liberi au fost separați și identificați sub formă de esteri metilici acizii : caprilic (C_8), caprinic (C_{10}), lauric (C_{12}), miristic (C_{14}), palmitic (C_{16}) și stearic (C_{18}) (fig. 3 și 4).

Din fracțiunea acizilor grași combinați au fost separați și identificați esterii metilici ai acizilor : miristic (C_{14}), palmitic (C_{16}), oleic (C_{18}) și stearic (C_{18}) (fig. 5).

IZOLAREA β -SITOSTEROLULUI

Soluția esterică (IV), după spălare și uscare pe Na_2SO_4 anhidru și concentrare, depune un reziduu cristalin (insaponifiabilul), care dă pozitivă reacția Liebermann-Burchard (9).

Prin reluarea reziduului cu un amestec de eter etilic și cloroform (9 + 1 v/v) se obține un sterol, care cristalizează acicular din eter etilic se prezintă sub formă de cristale aciculare lungi, de culoare albă, sidefii cu p.t. = 157—159°C.

Microcombustia : C = 84,05% ; H = 12,10% ; O = 3,85% prin calcul.

Spectrul I.R. (pastilă de KBr) a fost făcut comparativ cu substanța de referință (β -sitosterolul) (fig. 6).

Din analiza spectrelor în I.R. se constată identitatea celor două substanțe.

CONCLUZII

Din partea aeriană a plantei *Inula uliginosa* Sbth., prin metode de extracție adecvate, am izolat și caracterizat :

— o hidrocarbură saturată aciclică cu p.t. = 63°C (C = 84,90% ; H = 14,29%), căreia i s-a efectuat spectrul în I.R. ;

— un sterol cu p.t. = 157—159°C (C = 84,05% ; H = 12,10% ; O = 3,85%), care din analiza spectrului în I.R. comparativ cu substanța de referință, rezultă a fi β -sitosterolul.

Prin studiul cromatografic în gaz-lichid al fracțiunii lipofile și al acizilor grași liberi am separat și identificat esterii metilici ai acizilor : caprilic, caprinic, lauric, miristic, palmitic și stearic, iar din fracțiunea acizilor grași combinați, esterii metilici ai acizilor : miristic, palmitic, oleic și stearic.

BIBLIOGRAFIE

1. CONSTANTINESCU E., BALITCHI V., CIULEI I., SOMMER L., REPTA M. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, 13, 1, 7.
2. CONSTANTINESCU E., ALBULESCU D., MIHELE D., FORSTNER S. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 18, 5, 279.
3. PĂSLĂRAȘU N. — *Farmacia (Buc.)*, 1968, 16, 12, 725.
4. ACKMAN R. G., CASTEL D. L. — *J. Gas Chromatog.* (Octombrie), 1967, p. 489.
5. GLENN E. M., SWINEHART J. S. — *J. Gas Chromatogr.*, 1968, p. 533.
6. HANCOCK W., ROSE B. A. — *Analyst*, 1966, 91, 1 084, 449.
7. JUVET R. S. — *An. Chem.*, 1965, 37, 12, 1 464.
8. HRIVNA K. V. P. — *J. Gas Chromatog.* (iulie), 1967, p. 325.
9. BRIESKORN C. H., HOEMANN — *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1964, 297, 577.

Articol intrat în redacție la 13.V.1975.

Indicele de clasificare : 615.32 *Inula uliginosa*

SUMMARY

I. Ciulei, Denisa Mihele, V. Ilie — CHEMICAL STUDY OF THE LIPOPHIL FRACTION IN *INULA ULIGINOSA* SBTH.

In further investigations on the chemical composition of *Inula uliginosa* Sbth, which gives good results in the treatment of papillomatosis, the authors isolated and characterized from a lipophil fraction, a saturated acyclical hydrocarbon, superior fatty acids and phytosterol (beta-sitosterol).

Chromatographic study in fluid gas of fatty acid methylic esters led to the separation and identification of caprylic, caprinic, lauric, myristic, palmitic, oleic and stearic acids.

РЕЗЮМЕ

И. Чулей, Дениса Михеле, В. Илие — ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ РАСТЕНИЯ *INULA ULIGINOSA* SBTH.

В дополнение начатых авторами исследований, они в целях изучения химического состава растения *Inula uliginosa* Sbth. давшего им хорошие результаты при лечении папилломатоза, они выделили из липофильной фракции, и установили особенности ациклического насыщенного углеводорода вместе с высшими жирными кислотами и фитостеролом (ветаситостерол).

Хроматографическое исследование в среде жидкого газа метиловых эгеров жирных кислот, содержащихся в липидной фракции, позволяло отделить и идентифицировать следующие кислоты: каприловую, каприновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, масляную и стеариновую.

Cercetări asupra unor antitricomonazice de sinteză (amide N-substituite ale acidului 2,5-dihidroxibenzoic)

V. Arieșan, Elena Chindriș, Doina Ghiran, Zenaida Cojocaru

Disciplina de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

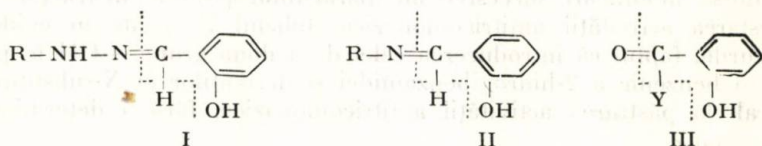
REZUMAT

Sint preparate amide N-substituite ale acidului 2,5-dihidroxibenzoic prin aminoliza pirazolului respectiv în prezența unor sulfamide și aminoacizi.

Se studiază activitatea antitricomonazică și mitodepresivă a acestora.

Cercetările noastre anterioare (1, 2, 3, 4) în domeniul substanțelor cu acțiune antitricomonazică au scos în evidență activitatea remarcabilă a unor amide N-substituite ale acizilor hidroxibenzoici. Studiul întreprins privind relațiile între structură și acțiune a arătat importanța constelației: $\text{=C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$

prezintă în structura unor compuși activi, cercetați de noi, de forma :



Studiul în seria compușilor cu structura III, în comparație cu compușii cu structura II, a arătat că atomul de azot dublu legat (II) poate fi înlocuit cu succes cu un atom de oxigen (III), numai în cazul în care Y este un atom de azot, cum ar fi, spre exemplu, în structura o-hidroxibenzamidei și a derivaților ei N-substituiți (4). Compușii III, în care atomul de carbon nu mai este legat de un atom de azot, ci de un hidrogen (aldehida salicilică), de o grupă $-\text{OH}$ sau $-\text{ONa}$ (acid salicilic, salicilat de sodiu) sau de o grupă $-\text{OCH}_3$ (salicilatul de metil), s-au dovedit fără activitate.

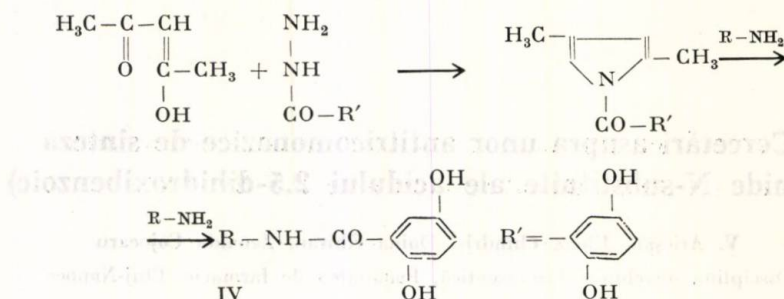
Bazați pe rezultatele obținute în seria III am continuat studiul relațiilor între acțiune și structură, urmărind în ce măsură introducerea altor grupe $-\text{OH}$ pe nucleul benzenic al o-hidroxibenzamidelor influențează activitatea antitricomonazică.

În lucrarea prezentă am sintetizat și studiat, din acest punct de vedere, o serie de amide ale acidului 2,5-dihidroxibenzoic (acidul gentisic).

Pe baza rezultatelor anterioare (2—4) am introdus restul 2,5-dihidroxibenzoil în molecula unor sulfamide și aminoacizi, știut fiind faptul că, în general, activitatea nu depinde numai de prezența unor grupări active, ci și de molecula suport, care influențând proprietățile fizico-chimice ale compușilor, influențează implicit și proprietățile biologice.

S-au preparat serii analoage cu cele obținute în cazul derivaților de 2-hidroxibenzamidă (1), pentru a putea fi studiate în mod comparativ.

2,5-dihidroxi-benzoilamidele N-substituite (IV) au fost obținute prin aminoliza 1-(2',5'-dihidroxibenzoil)-3,5-dimetilpirazolului sub acțiunea sulfamidelor și aminoacizilor respectivi (2, 3, 4) :



Prepararea 1-(2',5'-dihidroxibenzoil)-3,5-dimetilpirazolului s-a efectuat după tehnica generală (4), prin condensarea hidrazidei acidului 2,5-dihidroxibenzoic cu acetilacetona în mediu de acid clorhidric. Aminoliza s-a efectuat în mediu de acid acetic glacial, la temperatura camerei, obținându-se amidele respective cu randamente bune (70%), migrarea acidului pe azotul aminic având loc ușor.

Compușii preparați sînt prezentați în tabelul I.

Testarea activității antitricomonazice s-a efectuat *in vitro* în mod comparativ cu concentrații molare identice cu o-hidroxibenzamida și derivații ei N-substituiți, prin aceeași tehnică utilizată în lucrările anterioare (2—4). Activitatea a fost apreciată în raport cu secreția martor, calitativ și în timp, observindu-se modificări succesive ale parazitului pînă la distrucția celulară.

Testarea activității antitricomonazice (tabelul I) scoate în evidență, în toate cazurile, faptul că introducerea celei de a doua grupe —OH în poziția 5 pe nucleul benzenic a 2-hidroxibenzamidei și derivaților ei N-substituiți duce, în general, la păstrarea activității antitricomonazice, fără a determina modificări esențiale.

Amida acidului 2,5-dihidroxibenzoic s-a dovedit foarte activă, asemănător 2-hidroxibenzamidei. Și în această serie de compuși, derivații 10—13 (tabelul I) prezintă o activitate remarcabilă față de compușii corespunzători din seria aminoacizilor 5—9 ; dintre derivații sulfamidici, compusul 11 s-a dovedit cel mai activ.

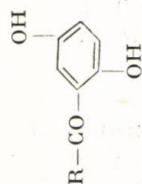
Cunoscute fiind proprietățile mutagene ale unor derivați sulfamidici (5), ne-am propus completarea cercetărilor asupra compușilor sintetizați și prin determinarea activității mitodepresive a acestora. Substanțele au fost testate pe meristeme radiculare de *Lepidium sativum* L., prin tehnica prezentată într-o lucrare anterioară (4).

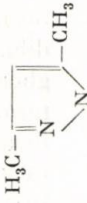
Efectul mitodepresiv este redat în tabelul II.

Comparativ cu datele din literatură (6), datele experimentale arată că substanțele prezintă un efect mitodepresiv de peste 50% în cadrul screening-ului vegetal, după metoda biotestului comparat (7).

Compușii 4—8 au fost studiați, de asemenea, din punctul de vedere al activității antiinflamatorii și al modificărilor produse asupra funcțiunilor proteice și lipidice din serul de șobolan în experiment acut; rezultatele constituind obiectul altor lucrări.

Tabelul I



Nr. crt.	R	Formula brută G.M.	P.t. °C Recristaliz.	R %	N %		Concentrația γ/ml			
					calculat	găsit	2 000	200	20	2
1	—OCH ₃	C ₈ H ₈ O ₄ 168, 146	88 (4) alcool	65	—	—	—	—	—	—
2	—NH—NH ₂	C ₇ H ₈ O ₃ N ₂ 168, 1504	218—20 alcool	70	16,16	16,61	—	—	—	—
3		C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂ 232, 236	131—32 alcool + apă	79	12,49	12,51	—	—	—	—
4	—NH ₂	C ₇ H ₇ O ₃ N 153, 136	217—18 (5) alcool	60	9,14	9,20	activ	activ	activ	activ
5		C ₁₄ H ₁₁ O ₅ N 283, 2418	258—60 alcool	90	4,94	4,94	—	—	—	—
6	—NH—  —COOH	C ₁₄ H ₁₁ O ₅ N 283, 241	318 (desc.) alcool	94	4,94	5,40	—	—	—	—
7	—NH—  —COOH OH	C ₁₄ H ₁₁ O ₆ N 299, 2408	270 alcool	89	4,68	4,55	—	—	—	—
8	—NH—  —CO—NH—CH ₂ —COOH	C ₁₆ H ₁₄ O ₆ N ₂ 340, 2932	260—262 alcool	82	8,23	8,35	—	—	—	—
9	—NH—  —COOC ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ O ₅ N 311, 295	229—31 alcool	85	4,49	4,85	activ	activ	—	—

Tabelul I (continuare)

Nr. crt.	R	Formula brută G. M.	P.t. °C Recristaliz.	R%	N%		Concentrația γ/ml			
					calculat	găsit	2 000	200	20	2
10		$C_{13}H_{12}O_6N_2S$ 318, 309	279—80 alcool	91	8,80	8,72	activ	activ	activ	activ
11		$C_{15}H_{14}O_6N_2S$ 360, 345	258—60 alcool	90	7,77	7,52	activ	activ	activ	activ
12		$C_{16}H_{13}O_5N_3S_2$ 401, 421	268—70 alcool	88	10,46	10,07	activ	activ	activ	activ
13		$C_{14}H_{14}O_5N_2S$ 332, 336	265 alcool	92	8,42	8,52	activ	activ	activ	activ

Tabelul II

Efectul mitodepresiv prezentat de 2,5-dihidroxi-benzamide N-substituite în emulsie de metileluloză asupra celulei vegetale în diviziune

Substanța Nr.	Inhibiția %		
	3,3 mg/ml	1,6 mg/ml	0,8 mg/ml
2	97,3	93,6	86,4
4	97,0	89,4	86,7
5	88,0	83,0	74,7
6	93,6	89,1	83,7
7	66,1	62,5	55,9
8	79,3	64,5	59,6
10	63,5	56,4	53,7
11	79,1	68,6	63,5

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Esterul și amida acidului 2,5-dihidroxi-benzoic au fost preparate după metodele clasice (8, 9).

HIDRAZIDA ACIDULUI
2,5-DIHIROXIBENZOIC

16,8 g (0,1 mol) ester metilic al acidului 2,5-dihidroxi-benzoic (p.t. = 88°C) se dizolvă în 25 ml metanol, se tratează cu 7,5 ml hidrat de hidrazidă (exces) și se încălzește la reflux timp de o oră. La răcire depune o substanță alb-roz cristalină, care se filtrează și se recristalizează din etanol. P.t. = 218°; randament = 70%.

1-(2',5'-DIHIROXIBENZOIL)-3,5-DIMETIL-PIRAZOLUL

16,8 g (0,1 mol) hidrazida acidului 2,5-dihidroxi-benzoic se dizolvă în 50 ml apă și se tratează cu 100 ml HCl diluat. Soluția obținută se răcește la gheață și se adaugă, picătură cu picătură, 11 ml acetyl-acetonă (0,11 mol) dizolvat în 5 ml etanol. În timp scurt depune un precipitat alb, care se menține 20 de minute la rece. Se filtrează, se spală cu puțină apă rece de la gheață și se recristalizează din etanol 50%. P.t. = 131—132°; randament = 79%.

0,01 mol amină se dizolvă în cantitate necesară de acid acetic și se adaugă 2,32 g (0,01 mol) 1-(2',5'-dihidroxibenzoil)-3,5-dimetilpirazol. Din soluția obținută se depune, în scurt timp, o substanță albă, cristalină. Amestecul se menține timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi se diluează cu apă și se filtrează. Precipitatul obținut se spală pe filtru cu apă și se recrystalizează din etanol sau acid acetic. Compușii astfel preparați sînt prezentați în tabelul I.

CONCLUZII

Au fost sintetizate unele amide N-substituite ale acidului 2,5-dihidroxibenzoic prin aminoliza 1-(2',5'-dihidroxibenzoil)-3,5-dimetilpirazolului sub acțiunea unor aminoacizi și sulfamide.

Substanțele obținute au fost testate *in vitro* privind acțiunea antitricomonazică, antimitotică, antiinflamatorie.

Se remarcă activitatea antitricomonazică a derivaților de sulfamidă, compusul 11 fiind cel mai activ.

În seria derivaților aminoacizilor se constată că prin blocarea grupării —COOH sub formă de ester se favorizează activitatea antitricomonazică (compusul 9).

Comparativ cu seria similară corespunzătoare o-hidroxibenzamidelor N-substituite se observă că introducerea celei de a doua grupe —OH în poziția 5 este favorabilă activității antitricomonazice.

Totodată, semnalăm că derivații sulfamidelor și aminoacizilor studiați din punct de vedere al activității mitodepresive au prezentat activitate peste 50%, dar nu există un paralelism între activitatea antitricomonazică și cea antimitotică.

BIBLIOGRAFIE

1. ARIEȘAN V., COJOCARU Z., PITEA M., BORNUZ M., SZANTO A., TURCAȘ A. — *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1967, 2, 139.
2. ARIEȘAN V., COJOCARU Z., GHIRAN D., PETEU E., BORNUZ M. — Cercetări asupra unor antitricomonazice, Nota a II-a. Sesiunea științifică I.M.F., Cluj, 1967.
3. ARIEȘAN V., COJOCARU Z., GHIRAN D., MOGA M., PETEU E., BORNUZ M. — Conf. națională de farmacie, București, 1968, p. 5.
4. ARIEȘAN V., COJOCARU Z., GHIRAN D., CHENDRIȘ E., MOGA M., GAGIU FL., NISTOR C., CACOVEANU AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 6, 357.
5. LAZANYI A. — *Stud. Cercet. Biol.*, 1961, 12, 2.
6. MARAL R., GANTER P. — *Bull. Cancer.*, 1966, 2, 201.
7. GAGIU F., CACOVEANU AL., NISTOR C., TODOR G. — *Pharmazie*, 1972, 27, 3, 164.
8. GRAEBE G., MARTZ E. — *Liebigs. Ann. Chem.*, 1905, 340, 243.
9. WILLARD, JOHNSON J. — *C.A. (N.Y.)*, 1960, 54, 12 502 g.

Articol intrat în redacție la 25.IV.1975

Indicele de clasificare : 615.778.454 : 576.893.161.21

SUMMARY

V. Arieșan, Elena Chindriș, Doina Ghiran, Zenaida Cojocar — INVESTIGATIONS ON SOME SYNTHETIC ANTITRICHOMONIASIS DRUGS (2,5-DIHYDROBENZOIC ACID N-SUBSTITUTED AMIDES)

N-substituted amides of 2,5-dihydroxybenzoic acid were prepared by aminolysis of the respective pyrazol in the presence of sulfonamides and amino acids.

The antitrichomoniasis and mitodepressive action of the products was investigated.

РЕЗЮМЕ

В. Ариеșан, Елена Чиндриш, Дойна Гиран, Зенаида Кожокару — ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИТРИХОМОНАДНЫХ ПРЕПАРАТОВ (N-ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ 2,5-ДИГИДРОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ)

Авторы приготовили N-замещенные амиды 2,5-дигидроксibenзойной кислоты при помощи аминолитиза, соответствующего пирозола в присутствии некоторых сульфамидов и аминокислот.

Исследовалась их антитрихомонадная и митозодепрессивная активность..

REFERAT

DETERMINAREA APORTULUI PROTONIC HIDROFIL-HIDROFOB, LA O SERIE DE ESTERI AI POLIOXIETILEN-SORBITANULUI, P. A. Crooks, J. H. Colett, E. Withington, Pharm. Acta Helv., 1974, 49, 7/8, 274—276

Tween-urile au o mare întrebuințare în formulările farmaceutice ca emulgatori și solubilizanti. Pentru a da gradul hidrofof emulsifierii și solubilizării cu acest tip de surfactanti, s-a determinat mai întâi lungimea catenei polioxietilenei. S-a folosit o metodă combinată de spectroscopie de rezonanță magnetică protonică și spectroscopie de masă. Rezultatele obținute au demonstrat că raporturile hidrofile-hidrofobe ale monoesterilor saturați de polioxietilen-sorbitan sînt în concordanță cu specificațiile de fabricație, în timp ce monoesterii saturați de polioxietilen-sorbitan (tween 80 și 81) și triesterii polioxietilen-sorbitanului (tween 65 și 85) prezintă cea mai mare variație de la

valorile presupuse. Raporturile protonice hidrofile-hidrofobe, relativ scăzute din compoziții formatori sînt provocate de prezența impurităților stearat în partea acidă a acestor compoziții. Raportul protonic hidrofil-hidrofob mai ridicat obținut pentru triesterii polioxietilen-sorbitan, se datorește prezenței unor impurități diester.

Raporturile protonice hidrofile-hidrofobe pentru esterii polioxietilen-sorbitanului pot fi utilizate la calcularea valorilor balanței hidrofile-hidrofobe. Această metodă de calcul este relativ rapidă, o determinare completă efectuîndu-se în aproximativ 20—25 de minute. De asemenea, metoda elimină necesitatea de a determina saponificarea și numărul părților acide, deși este dependentă de stabilirea purității părții acide din molecula tween-ului.

Se mai folosește pentru analiza cantitativă a esterilor neidentificați ai polioxietilen-sorbitanului și în detectarea impurităților asemănătoare cu catenă hidrofofă.

Complecși anionici ai Cd(II) cu aplicații la studiul determinării guanetidinei

I. Grecu, M. Bojiță

Facultatea de farmacie, Catedra de chimie anorganică, analitică și controlul medicamentelor, I.M.F., Cluj

REZUMAT

Tetraiodocadmiatul (II) de potasiu formează cu sulfatul de guanetidină, în soluție apoasă la pH neutru sau slab acid (acid acetic), tetraiodocadmiatul (II) de guanetidină, compus incolor, cu punct de topire 213—215°C, greu solubil în apă, eter, benzen, cloroform, tetraclorură de carbon, parțial solubil în alcool, ușor solubil în acetonă și dimetilformamidă. Raportul de combinare complex anionic/guanetidină este 1 : 2.

Pe baza acestei reacții a fost instituită o metodă gravimetrică și complexometrică indirectă de determinare a sulfatului de guanetidină la atare sau din comprimate farmaceutice.

Metodele instituite sînt ușor de executat, suficient de exacte, folosesc reactivi uzuali și se pot aplica cu bune rezultate în laboratoarele de analiză și control al medicamentului.

Sulfatul de 2 (octahydro-azocinyl-1') ethyl guanidină, sulfatul de guanetidină ($C_{20}H_{24}N_8 \cdot H_2SO_4$) $M = 494,68$, agent hipotensiv important, a fost descris în 1959 de către Maxwell, Mull și Plummer (1) și poate fi obținut sintetic prin mai multe metode (2, 3, 4, 5, 6). Se prezintă sub forma unei substanțe cristaline, incolore, fără miros, p.t. = 285—284°C. Este ușor solubilă în apă (1 : 1,5), puțin solubilă în alcool, insolubilă în eter și cloroform (7, 8, 9, 10, 11). Este frecvent folosită în terapeutică, sub denumirea de Ismeline, Su-5864, Visutensil, pentru acțiunea sa hipotensivă. Industria românească de medicamente condiționează sulfatul de guanetidină sub formă de comprimate conținînd 0,010 g substanță activă pe comprimat (10).

Guanetidina prezintă un caracter bazic accentuat, datorită stabilizării ionului de guanetidiniu prin conjugare (12). Luînd în considerare acest caracter, am preparat noi compuși cu complecși anionici ai Zn(II), Cd(II), Hg(II), Fe(II), Fe(III), Cr(III), Co(II), Co(III), Bi(III), B(III), precum și cu acizii fosfowolframic, fosfomolibdenic, silicowolframic, picric, pierolonic. Am elaborat metode gravimetrice, volumetrice, conductometrice, spectrofotometrice și cromatografice de determinare a guanetidinei ca atare sau din comprimate (13, 14, 15).

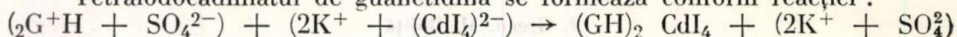
Lucrarea studiază reacția sulfatului de guanetidină cu complecși anionici ai Cd(II), pe baza căreia am instituit și descriem noi metode de dozare gravimetrică și volumetrică a sulfatului de guanetidină.

S-a studiat reacția sulfatului de guanetidină cu $(Cd(CN)_4)^{3-}$; $(Cd(SCN)_4)^{2-}$; $(CdI_4)^{2-}$ în mediu neutru (pH ~ 7) bazic (pH ~ 9) și acid (pH ~ 3—4) în prezența unor amestecuri tampon (acid acetic/acetat de sodiu, borax, hidroxid

de amoniu/clorură de amoniu), precum și în funcție de temperatură (la temperatura camerei, încălzire pe baia de apă, răcire la un curent de apă sau răcire în baia de apă cu gheață). Din încercările efectuate, am constatat că numai anionul tetraiodocadmiat precipită cantitativ, în anumite condiții, cu sulfatul de guanetidină. Se formează un precipitat alb cristalin, solubil în metanol, etanol, acetonă, greu solubil în cloroform și eter, cu p.t. = 213—215°C. Reacția a putut fi valorificată analitic la dozarea sulfatului de guanetidină ca atare sau din comprimate. Ca urmare, s-a instituit o metodă gravimetrică și una volumetrică de dozare a sulfatului de guanetidină.

Ca reactiv de precipitare s-a folosit o soluție 10^{-4} M de $K_2(CdI_4)$ preparată prin dizolvarea a 39,67 g, $3CdSO_4 \cdot 8H_2O$, 90 g KI și 2 g Na_2SO_3 într-un litru de apă.

Tetraiodocadmiatul de guanetidină se formează conform reacției :



METODA GRAVIMETRICĂ

Determinarea gravimetrică a sulfatului de guanetidină se poate efectua cu bune rezultate, folosind ca reactiv de precipitare tetraiodocadmiatul de potasiu, dacă se ține cont de următorii factori :

- cantitatea de probă luată în lucru ;
- cantitatea reactivului de precipitare adăugat ;
- pH-ul mediului de reacție ;
- temperatura la care se face precipitarea și uscarea precipitatului.

În funcție de acești factori se obțin rezultate reproductibile în următoarele condiții :

— Dacă se lucrează pe probe ce conțin cel puțin 90—200 mg sulfat de guanetidină.

— Dacă reactivul de precipitare se adaugă în exces față de cantitatea teoretică necesară precipitării (aproximativ în cantitate dublă față de cea teoretică). Adăugarea reactivului de precipitare să se facă în porțiuni mici și sub continuă agitare.

— Precipitarea este cantitativă, obținându-se precipitate cristaline, ușor de separat prin filtrare, în mediu apos neutru ($pH \simeq 6-7$) sau slab acid ($pH \simeq 5-6$), realizat prin adăugarea a 2—3 ml soluție acid acetic diluat.

— Precipitarea trebuie realizată la temperatură scăzută (5—10°C), care se obține fie prin răcirea probelor și reactivului de precipitare la un curent de apă, sau în baie de apă care conține bucăți de gheață. Uscarea precipitatului după filtrare se face la etuvă, la temperatura de 105°C.

MODUL DE LUCRU

Cantități exact cîntărite de sulfat de guanetidină cuprinse între 90—200 mg se dizolvă în 40—50 ml apă distilată, se adaugă 1—2 ml soluție acid acetic diluat și se răcesc probele la un curent de apă sau mai bine în baia de apă în care s-au adăugat bucăți de gheață. În soluția obținută se adaugă 15—10 ml soluție 10^{-4} M de tetraiodocadmiat de potasiu (aproximativ dublu față de cantitatea teoretică necesară pentru precipitare) în prealabil răcită. Reactivul de precipitare se adaugă picătură cu picătură și sub continuă agitare, fapt ce favorizează aglomerarea precipitatului.

După adăugarea întregii cantități de tetraiodocadmiat se continuă agitarea încă 5—10 minute. Se observă apariția unui precipitat alb cristalin de tetraiodocadmiat de guanetidină. Precipitatele obținute se lasă apoi pentru

sedimentare 15—20 de minute la rece. Se obțin, de asemenea, precipitate frumoase cristalizate și prin încălzirea precipitatelor pe baia de apă în fierbere timp de 5—10 minute și răcirea soluției. Precipitatul obținut se filtrează cantitativ printr-un creuzet filtrat G_4 , se spală cu filtratul și apoi de 2—3 ori cu câte 5 ml amestec 1 : 5 v/v soluție tetraiodocadmiat de potasiu 10^{-1} M și cu 2—3 ml apă distilată. Soluțiile de spălare trebuie răcite în prealabil. Precipitatul obținut se usucă la 105°C pînă la pondere constantă.

Factorul de transformare $f = 0,48557$, $\log f = 1,68\ 625$.

Cîteva din rezultatele obținute la determinarea gravimetrică a sulfatului de guanetidină, ca atare, sub formă de tetraiodocadmiat de guanetidină, sînt redade în tabelul I.

Tabelul I

Nr. det.	Sulfat de guanetidină cîntărit g	Tetraiodocadmiat de guanetidină cîntărit g	Sulfat de guanetidină găsit		Eroare față de $\bar{X}$	Rezultatele calculului statistic
			g	%		
1	0,23285	0,47915	0,23266	99,92	+0,21	
2	0,11106	0,22832	0,11087	99,82	+0,11	$\bar{X} = 99,71$
3	0,13366	0,27350	0,13280	99,36	-0,35	$S = \pm 0,22$
4	0,15816	0,31854	0,15467	97,80	+0,09	$S_{\bar{X}} = \pm 0,069$
5	0,15756	0,32226	0,15648	99,32	-0,39	$\alpha = 0,96$
6	0,09876	0,20324	0,09866	99,89	+0,18	
7	0,09978	0,20526	0,09967	99,89	+0,18	$t_{\alpha} = 2,20$
8	0,16656	0,34303	0,16628	99,84	+0,13	$A = 99,71 \pm 0,20$
9	0,18354	0,37800	0,18304	99,72	+0,01	
10	0,14264	0,29376	0,14178	99,38	-0,33	
11	0,18900	0,38925	0,18878	99,85	+0,14	
12	0,16530	0,33982	0,16501	99,82	+0,11	

Dozarea gravimetrică a sulfatului de guanetidină sub formă de tetraiodocadmiat a fost aplicată și la determinarea din comprimate, care conțin 0,010 g substanță activă pe comprimat.

S-a separat sulfatul de guanetidină din comprimate prin pulverizarea fină a comprimatelor la mojar și dizolvarea pulberii obținute în apă distilată la rece. Suspensiile ce au rezultat s-au filtrat cantitativ.

S-a aplicat următorul mod de lucru : din pulberea fină obținută prin pulverizarea la mojar a 80—90 comprimate, se cîntăresc exact probe în jur de 1,2 g (greutatea medie a unui comprimat ce conține 0,010 g sulfat de guanetidină este de 0,12066 g). Probele obținute se dizolvă în 30—40 ml apă distilată și suspensia obținută se filtrează cantitativ printr-un creuzet G_4 cu tijă. În soluțiile limpezi obținute după filtrare se adaugă 2—3 ml soluție acid acetic diluat. Probele se răcesc la un curent de apă sau într-o baie care conține cuburi de gheață. În continuare, se procedează ca pentru substanța pură.

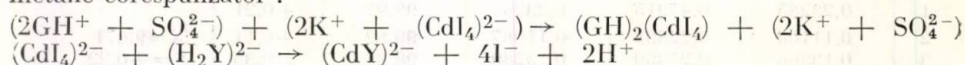
Cîteva din rezultatele obținute la dozarea gravimetrică a sulfatului de guanetidină din comprimate sub formă de tetraiodocadmiat de guanetidină sînt redade în tabelul II.

METODA VOLUMETRICĂ

Se bazează pe precipitarea sulfatului de guanetidină sub formă de tetraiodocadmiat la un $\text{pH} \simeq 5-6$, separarea prin filtrare a precipitatului obținut și dozarea excesului de tetraiodocadmiat cu Complexon III la $\text{pH} = 10$ în prezența indicatorului Frio-T.

Nr. det.	Pulbere de comprimate g	Sulfat de guanetidină (g)		Tetraiodocadmiat de guanetidină g	Sulfat de guanetidină găsit			Eroare % M = 98,93
		în probă	pe comprimat		g	%	pe comprimat	
1	1,41930	0,11691	0,0100	0,24020	0,11663	99,20	0,00988	+0,27
2	1,81270	0,14254	0,0100	0,29263	0,14161	98,30	0,00982	-0,63
3	1,29250	0,10646	0,0100	0,21820	0,10594	98,63	0,00976	-0,30
4	1,46734	0,12161	0,0100	0,24599	0,11944	99,25	0,00990	+0,32
5	1,23938	0,10280	0,0100	0,21027	0,10210	100,45	0,0108	+1,52
6	2,01530	0,16600	0,0100	0,34092	0,16514	98,65	0,0960	-0,28
7	1,68200	0,13855	0,0100	0,28482	0,13730	97,86	0,0920	-1,07
8	1,47930	0,12186	0,0100	0,24982	0,12115	99,12	0,0970	+0,19

Dozarea sulfatului de guanetidină după precipitare cu $(\text{CdI}_4)^{2-}$ prin determinarea cationului din anionul complex este posibilă, deoarece stabilitatea anionului complex este mai mică decât stabilitatea complexonatului metalic corespunzător :



MODUL DE LUCRU

În 10 baloane cotate de 50 ml, s-au cîntărit exact probe de sulfat de guanetidină în jur de 0,2 g. Probele s-au dizolvat în 25 ml apă distilată, s-a adăugat apoi 1—2 ml soluție acid acetic diluat (pH-ul soluției trebuie să fie aproximativ 5). Probele s-au răcit apoi la un curent de apă sau mai bine într-o baie de apă care conține cuburi de gheață. Se precipită apoi sulfatul de guanetidină în soluțiile răcite, prin adăugarea a 15 ml, exact măsurați, soluție 10^{-1} M de tetraiodocadmiat de potasiu. Precipitatele formate s-au lăsat pentru aglomerare 20 de minute pe baia de apă în fierbere și apoi s-au răcit puternic într-o baie cu cuburi de gheață. Se filtrează apoi probele, cantitativ, printr-un creuzet G_4 cu tijă. Din filtrat se îndepărtează primii 10 ml, apoi se măsoară exact cu biureta 10—15 ml filtrat, se diluează cu apă la 50 ml și în final se adaugă tampon amoniacal (30 ml soluție 0,2 M de NH_4Cl + 170 ml soluție 0,2 M de NH_3) pînă la pH ~ 10. Se titrează cu Complexon III 10^{-2} M în prezența indicatorului Erio-T, virajul indicatorului este de la roșu-violet la albastru.

Rezultate asemănătoare se obțin și în cazul folosirii unei soluții de tetraiodocadmiat aproximativ 10^{-1} M, aplicînd același mod de lucru ca mai sus și efectuînd o probă în alb (martor). Proba martor se prepară luînd într-un balon cotate de 50 ml, 15 ml soluție 10^{-1} M de tetraiodocadmiat și apoi se completează cu apă pînă la semn. Din această soluție se măsoară exact volume de 10—15 ml, se diluează cu apă distilată pînă la 50—60 ml, se aduce cu tampon amoniacal la pH ~ 10 și se titrează cu Complexon III 10^{-2} M, în prezența indicatorului Erio-T, ca în cazul probei de determinat. Diferența dintre numărul de ml Complexon III 10^{-2} M întrebuițat pentru titrarea probei martor și numărul de ml Complexon III 10^{-2} M întrebuițat pentru dozarea probei de analizat, raportată la volumul balonului cotate (50 ml), reprezintă cantitatea de Complexon III (ml) 10^{-2} M necesară pentru titrarea tetraiodocadmiatului de guanetidină. S-au făcut asemenea diluții încît în probele în care s-a făcut titrarea cu Complexon III să nu se găsească mai

mult de 50 mg Cd. 1 ml Complexon III 10^{-2} M corespunde la 0,004946 g sulfat de guanetidină.

Cîteva din rezultatele obținute la dozarea sulfatului de guanetidină prin metoda complexometrică sînt redată în tabelul III.

Tabelul III

Nr. det.	Sulfat de guanetidină în probe g	Sulfat de guanetidină găsit		Eroare față de $\bar{X}$	Rezultatele calculului statistic
		g	%		
1	0,25218	0,25255	100,37	+0,79	
2	0,22072	0,22095	100,23	+0,65	$\bar{X} = 99,58$
3	0,18430	0,18380	99,20	-0,38	$S = \pm 0,29$
4	0,26764	0,26675	100,09	+0,49	$S\bar{X} = \pm 0,084$
5	0,19486	0,19342	98,60	-0,98	$\alpha = 0,95$
6	0,22724	0,22800	100,10	+0,52	$t\alpha = 2,20$
7	0,27401	0,27304	100,12	+0,60	$A = 99,58 \pm 0,18$
8	0,20046	0,19966	97,65	-1,93	
9	0,21635	0,21714	100,16	+0,58	
10	0,22246	0,22206	99,27	-0,31	

Metoda a fost aplicată și la determinarea sulfatului de guanetidină din comprimate, care conțin 0,010 g substanță activă pe comprimat.

S-au luat pentru o probă 15—20 de comprimate, care după pulverizare fină s-au dizolvat în 25 ml apă distilată. Suspensiile obținute s-au filtrat cantitativ printr-un filtru uscat, în baloane cotate de 50 ml. Filtrul s-a spălat cu încă 50 ml apă distilată, după care s-au adăugat 1—2 ml soluție acid acetic și 15 ml soluție 10^{-1} M tetraiodocadmiat de potasiu. În continuare, s-a aplicat modul de lucru descris pentru substanța pură.

Cîteva din rezultatele obținute la dozarea complexometrică a sulfatului de guanetidină din comprimate sînt trecute în tabelul IV.

Tabelul IV

Nr. det.	Comprimate luate în probă	Sulfat de guanetidină (g)		Sulfat de guanetidină găsit			Eroare relativă $M = 97,90$
		în probă	pe comprimat	g	%	pe comprimat	
1	15	0,1500	0,0100	0,14460	96,40	0,0096	-1,50
2	16	0,1600	0,0100	0,15640	97,95	0,0097	-0,15
3	17	0,1700	0,0100	0,16864	99,20	0,0099	+1,30
4	18	0,1800	0,0100	0,17365	96,47	0,0096	-1,43
5	19	0,1900	0,0100	0,18640	98,11	0,0098	+1,10
6	20	0,2000	0,0100	0,19822	99,11	0,0099	+1,21
7	19	0,1900	0,0100	0,18660	98,21	0,0098	+0,31
8	18	0,1800	0,0100	0,17640	98,00	0,0098	+0,10

CONCLUZII

Tetraiodocadmiatul de potasiu formează cu sulfatul de guanetidină la $pH \approx 5-7$ un precipitat alb, cristalin, greu solubil, în care raportul de combinare guanetidină/complex anionic este 2:1.

Proprietățile noilor combinații au permis să instituim și să descriem o nouă metodă gravimetrică și complexometrică de determinare a sulfatului de guanetidină ca atare sau din comprimate farmaceutice.

Metodele descrise sînt ușor de executat, suficient de exacte și folosesc reactivi uzuali.

BIBLIOGRAFIE

1. MAXWELL R. A., MULI R. P., PLUMMER A. J. — *Experientia (Basel)*, 1959, 15, 267.
2. RUZICKA L., KOBELT M., HAFLINGER O. H., PRELOG V. — *Helv. chim. Acta*, 1949, 32, 544.
3. BLICKE F. F., DOORENBOS N. J. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1954, 76, 2 317.
4. BECKETT A. H., CASY A. F., HARPER N. J., PHILLIPS P. M. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, 8, 860.
5. MULL A. și colab. — *Amer. chem. Soc.*, 1958, 80, 3 769.
6. MULL A., EGBERT, DAPERO — *J. Org. chem.*, 1960, 25, 1 953.
7. GRECU I., ENESCU L. — Ghidul farmacistului practician, Ed. medicală, București, 1967, p. 88, 210.
8. * * * — Symposium on guanethidine (Ismelin) Published by Ciba 1960.
9. * * * — Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania (1965), ed. a 13, p. 988.
10. * * * — Produse farmaceutice românești, Ed. medicală, București, 1970, p. 309.
11. * * * — Médicaments organiques de synthèse. Collection publiée sous la direction de Léon Velluz, vol. I, Ed. Masson et C^{ie}, Paris, 1969, p. 26—38.
12. NENIȚESCU C. D. — Chimie organică, vol. I, Ed. didactică și pedagogică, București, 1969, p. 152.
13. GRECU I., BOJITA M. — *Rev. Chim.*, 1970, 21, 10, 641—644.
14. GRECU I., BOJITA M. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 18, 10, 599—605.
15. GRECU I., BOJITA M. — Lucrările celei de a III-a Conferințe naționale de chimie analitică, vol. I, Metode electrochimice, Brașov, 1971, p. 177—182.

Articol intrat în redacție la : 14.XI.1973.

Indicele de clasificare : 615.717 Guanetidină

SUMMARY

I. Grecu, M. Bojiță — CD(II) ANIONIC COMPLEXES APPLICABLE TO THE STUDY OF GUANETIDIN DETERMINATION

Potassium tetraiodocadmiate (I) forms together with guanetidine sulfate, in an aqueous solution at neutral or slightly acid pH (acetic acid), guanetidin tetraiodocadmiate (II), a colourless compound, melting point 213—251°C, difficulty soluble in water, ether, benzene, chloroform, carbon tetrachloride, partially soluble in alcohol, slightly soluble in acetone and dimethylformamide. The anion/guanetidin complex ratio is 1 : 2.

On the basis of this reaction an indirect gravimetric and complexometric method was developed for determining guanetidin sulfate as such or in pharmaceutical tablets.

The methods are readily applicable, sufficiently accurate, using common reagents and may give good results in the laboratories for the control and analysis of drugs.

РЕЗЮМЕ

II. Греку, М. Божица — АМИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ КАДМИЯ (II) С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ГУАНЕТИДИНА

Тетрайодокадмиат (II) калия вместе с сульфатом гуанетидина в водной среде при нейтрально или слабо кислом pH (уксусная кислота) образует тетрайодокадмиат (II) гуанетидина, представляющего собой бесцветное производное с точкой плавления 213—215°C, трудно растворимое в воде, эфире, бензене, хлороформе, 4-хлористом углеороде, частично растворимом в спирте, легко растворимом в ацетоне и диметилформамиде. Отношения комплексной комбинации анион-гуанетидин = 1:2.

На основании этих реакций был разработан гравиметрический и комплексометрический косвенный метод количественного определения сульфата гуанетидина как такового, или же содержащегося в аптечных таблетках.

Разработанные методы легко применяются; они являются достаточно точными; применяются обычные реактивы; эти методы дают хорошие результаты в лабораториях для анализа и контроля лекарственных препаратов.

Sinteza unor derivați ai tioureei cu 1,3,4-tiadiazolul, cu eventuală activitate farmacodinamică

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Disciplina de Industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

În scopul preparării unor monotioureei care să posedă activitate farmacodinamică, am pus la punct o metodă de sinteză care ne-a permis obținerea a 8 compuși noi, necitați în literatură, din clasa N-[2-(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree.

Prođușii se obțin prin reacția dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli și tiocianat de amoniu în prezența de acid sulfuric, în mediu de dimetilformamidă, ca urmare a tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului, în funcție de condițiile de lucru precizate în lucrare.

Pentru compușii sintetizați s-au efectuat analizele elementare de azot și sulf și s-au executat spectrele în I.R., stabilindu-se absorbțiile caracteristice grupărilor de atomi din moleculele acestor compuși.

S-au efectuat testări orientative cu privire la acțiunea manifestată de unii din acești produși, ale căror rezultate vor fi prezentate în altă lucrare.

Literatura din ultima vreme acordă importanță derivaților de tiouree, pentru activitatea terapeutică variată pe care o manifestă în domenii diferite: hipoglicemiantă (1), tuberculostatică (2—8), antitiroidiană (9, 10).

Astfel, S. S. Tiwari (1), în vederea obținerii unor substanțe cu activitate hipoglicemiantă, prepară o serie de tioureei monosubstituie cu anilină, p-toluidină, p-clorfenilamină sau p-metoxi-fenilamina, obținând noi agenți hipoglicemici orali.

Cercetările au arătat (2, 3) că unii derivați de tiouree, la care hidrogenii de la ambii atomi de azot sînt substituiți cu radicali alchilarilici ca, de exemplu, N,N'-di-p-butoxifeniltioureea și N,N'-di-p-propoxi-feniltioureea posedă o acțiune tuberculostatică marcată in vitro.

Pe baza acestor rezultate Ng. Ph. Buu Hoi (4) emite ipoteza că apariția activității tuberculostatice este datorită numai în parte capacității grupei -NH-C-NH- de a forma chelați, un rol important revenind radicalilor grefați

§

pe molecula tiocarbanilidei, care determină coeficientul de repartiție al substanței respective între fazele apoasă și lipidică.

Tioureea ca atare posedă o slabă activitate tuberculostatică in vitro, activitate care este exaltată prin introducerea unui substituent. De exemplu, în cazul alchiltioureei (5) și, mai ales, în cazul p-amino-benzensulfoniltioureei — Fontamid sau Badional —, tioureea s-a dovedit activă față de pneumococ.

Cercetări recente au arătat că unii derivați N-metilpiperazinici ai tioureei sînt bine tolerați și prezintă o activitate tuberculostatică la șoareci mai puternică decît etoxidul (4,4'-dietoxi-tiocarbanilida) (8).

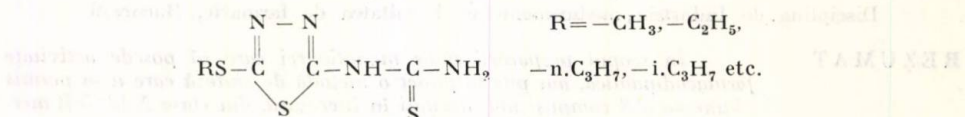
Tioamida acidului α -etilisonicotinic — Etionamida — este intrată de mult în terapia antituberculoasă.

De asemenea, unii derivați de tiouree manifestă și o activitate anti-tiroidiană (9, 10).

Pe de altă parte, nucleul 1, 3, 4-tiadiazolic este prezent în constituția unor compuși cu acțiune foarte variată. De exemplu, intră în constituția unor sulfamide cu activitate bacteriostatică (11—13), diuretică (14—16), hipoglicemiantă (17—22), citostatică (23—25), antituberculoasă (26) sau fungicidă, ori a altor compuși cu diverse utilizări: agenți de complexare a metalelor (27, 28), inhibitori ai coroziunii, ierbicizi (29, 30).

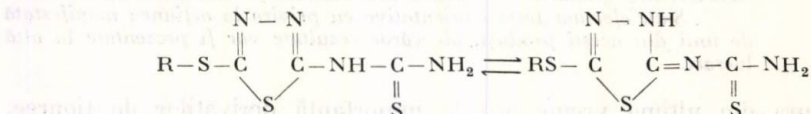
În lucrări anterioare am preparat o serie de derivați sulfonamidici ai 1, 3, 4-tiadiazolului, care au arătat o activitate hipoglicemiantă netă (31).

Pe baza acestor considerente, ne-am propus să sintetizăm o nouă clasă de compuși, cu activitate biologică, având formula generală:



în ideea combinării efectului farmacodinamic al tioureei cu nucleul 1, 3, 4-tiadiazolic, care are greșit în poziția 5 o grupare tioeterică.

În urma studiului întreprins cu privire la tautomeria amino-iminică, care poate avea loc la nucleul derivaților 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolici preparați de noi și publicat în altă lucrare (31, 45), considerăm că poate exista forma amino, cât și cea imino:



iar produșii obținuți sînt în funcție de condițiile diferite de mediu, temperatură etc. în care se lucrează.

Ultimele cercetări în acest domeniu (46) confirmă rezultatele la care am ajuns, atît în lucrări anterioare, cît și în cea prezentă.

Literatura de specialitate citează numeroase metode pentru prepararea tioureei monosubstituite:

a) prin tratarea sărurilor aminelor aromatice cu tiouree și încălzire la reflux în mediu apos în prezență de acid clorhidric sau a unui amestec de acid clorhidric și acid acetic glacial (1, 32);

b) prin reacția clorhidraților sau sulfatilor unor amine aromatice cu tiocianați alcalini, în mediu de solvent inert (33—36) sau în mediu apos (37) în prezență de acid mineral și încălzire la 100° (8);

c) prin tratarea tiocianatului de amoniu cu clorură de benzoil — în mediu de acetonă anhidră — cu formare intermediară de benzoil izotiocianat, care reacționează cu o amină aromatică (39).

În cadrul cercetărilor noastre am preparat derivați de tiouree monosubstituiți, tratînd 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolii cu tiocianat de amoniu și acid sulfuric, în mediu de dimetilformamidă, ca urmare a tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor.

Inițial am utilizat apa ca mediu de reacție, fără a obține rezultate pozitive.

Luînd în considerație faptul că dizolvantul poate modifica viteza unei reacții chimice și prin aceasta și mecanismul de reacție, am încercat și alți

solvenți (alcool etilic, clorbenzen), dintre care dimetilformamida este cel mai potrivit. Se știe (36) că efectele dizolvanților asupra vitezelor reacțiilor chimice sînt stabilite în cadrul unor relații matematice între constantele de viteză și caracteristicile solventului.

Într-adevăr, s-a putut demonstra că vitezele reacțiilor bimoleculare variază foarte mult cînd se trece de la un dizolvent protic la un dizolvent aprotic dipolar, în cazul nostru dimetilformamida.

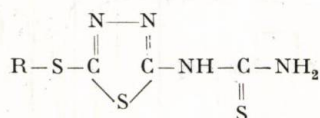
Pe de altă parte, logaritmul coeficientului de activitate al acesteia în raport cu apa, pentru ionul sulfocian, este mult mai mare (+ 3,0/— 0,7).

Aceste considerente teoretice au fost verificate practic de noi în cadrul sintezei de tioureei monosubstituite cu 5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol.

Am obținut astfel un număr de 8 compuși din seria N-[2-(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree, pe care nu i-am găsit citați în literatura consultată.

Acești produși sînt inserați în tabelul I, unde sînt trecute randamentele, punctele de fuziune și solventul de cristalizare, ca și rezultatele de la microanaliza azotului și sulfului.

Tabelul I



Nr. crt.	R	Formula brută. Greutate moleculară	Rt %	P.t. Solvent de cristalizare	N %	S %
					calc. găsit	calc. găsit
1	—CH ₃	C ₄ H ₆ N ₄ S ₃ 206	68	145°—147° (etanol-apă)	27,66 27,32	21,43 22,03
2	—C ₂ H ₅	C ₅ H ₈ N ₄ S ₃ 220	75	107° (etanol-apă)	25,45 25,15	28,18 28,80
3	—n.C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₀ N ₄ S ₃ 234	72	64° (etanol-apă)	23,93 24,28	41,02 41,78
4	—i.C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₀ N ₄ S ₃ 234	59	108° (dioxan-apă)	23,93 23,40	41,02 41,65
5	—n.C ₄ H ₉	C ₇ H ₁₂ N ₄ S ₃ 248	65	98° (etanol-apă)	22,58 22,12	38,71 38,40
6	—i.C ₄ H ₉	C ₇ H ₁₂ N ₄ S ₃ 248	60	119° (dioxan-apă)	22,58 22,02	38,71 38,35
7	—n.C ₅ H ₁₁	C ₈ H ₁₄ N ₄ S ₃ 262	68	95° (etanol-apă)	21,37 21,02	36,64 36,90
8	—i.C ₅ H ₁₁	C ₈ H ₁₄ N ₄ S ₃ 262	62	107° (dioxan-apă)	21,37 20,95	36,64 36,95

Au fost executate și dozările de C și H, care au fost găsite corespunzător.

Produșii rezultați sînt insolubili în apă, dar ușor solubili în mediu slab acid, ceea ce ar prezenta unele avantaje în cazul cînd aceste substanțe ar deveni medicamente, putîndu-se absorbi la nivelul stomacului.

Structura noilor compuși a fost confirmată și prin studiul spectrelor în I.R. în domeniul cuprins între 400—3 600 cm⁻¹ cu ajutorul unui spectro-

fotometru U. R₁₀ „Karl Zeiss“, folosind tehnica comprimării în bromură de potasiu *.

Astfel, spectrele obținute au pus în evidență prezența în structura acestor compuși a diferitelor grupări caracteristice active în I.R.

În fig. 1 și 2 sînt prezentate unele spectrofotograme.

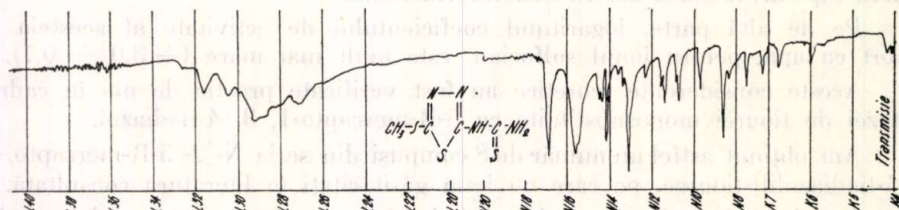


Fig. 1

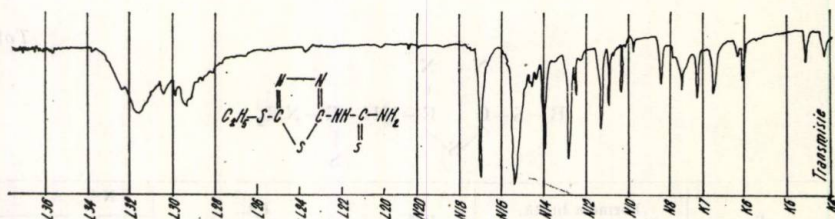


Fig. 2

În spectrele compușilor tiadiazolici substituiți, preparați de noi, se găsesc trei benzi de intensitate medie și slabă, cuprinse între 1 540—1 560 cm⁻¹, 1 400—1 400 cm⁻¹ și 1 230—1 250 cm⁻¹, care pot fi atribuite celor trei moduri de vibrație ale nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic, întrucît valorile acestor maxime se deosebesc numai prin mici diferențe, datorită substanței, de valorile benzilor de absorbție ale nucleului ca atare (46).

Benzile de absorbție slabe, care apar sub formă de coturi la 3 160 cm⁻¹ sau 3 220 cm⁻¹, sînt caracteristice vibrației de valență a grupării -NH- (41, 42).

Benzile de intensitate medie de la 860 cm⁻¹ și de intensitate slabă de la 590—610 cm⁻¹ le atribuim grupării -C-S-exociclice, în concordanță cu datele din literatură privind această grupare (42).

Benzile cuprinse între 1 510—1 690 cm⁻¹ sînt legate de existența în structura moleculară a grupării C = N ciclice.

În funcție de mărimea radicalului alchilic de la gruparea tioeterică pentru care am atribuit benzile de la 1 310—1 330 cm⁻¹, frecvențele de valență ale lui C-H apar în spectrele compușilor noștri în regiunea 2 930—3 160 cm⁻¹, conform atribuției acestei grupări în literatură (43).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor s-a făcut după metoda indicată de noi în lucrări anterioare (44).

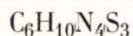
* Determinările în I.R. au fost efectuate de cercetător principal farm. Elena Șîșman de la I.C.S.M.C.M., căreia îi aducem mulțumirile noastre.

N-[2-(5-izopropil-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree. Într-o soluție de 17,5 g (0,1 moli) 2-amino-5-izopropil-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol în 50 ml dimetilformamidă, se adaugă sub agitare 4,5 ml acid sulfuric concentrat (pH-ul soluției fiind în jur de 3).

După 15 minute se introduc 8,4 g (0,11 moli) tiocianat de amoniu. Se încălzește timp de 5 ore la 100°. Soluția se concentrează în vid pînă la 30 ml și după răcire se neutralizează cu hidroxid de amoniu 50% pînă la pH 7—7,5.

Se lasă în repaus 24 de ore, se esorează, iar precipitatul se purifică cu cărbune din alcool etilic-apă (1:2) și dioxan-apă (1:2).

Am obținut 12 g (Rt = 590/0), compus 4, cu p.t. = 108° (dioxan-apă), pulvere cristalină, incoloră, insolubilă în apă la rece, puțin solubilă la cald, solubilă în alcool etilic, dioxan.



(Gr. mol. = 234)

N% calculat = 23,93 ;

S% calculat = 41,02

N% găsit = 23,40 ;

S% găsit = 41,65

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă, cu schimbarea numai a intermediarului, 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol.

CONCLUZII

În scopul preparării unor monotiouree care să posede activitate farmacodinamică, am pus la punct o metodă de sinteză care ne-a permis obținerea a 8 compuși noi, necitați în literatură, din clasa N-[2-(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree.

Prođușii se obțin prin reacția dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli și tiocianat de amoniu în prezență de acid sulfuric, în mediu de dimetilformamidă, ca urmare a tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului, în funcție de condițiile de lucru precizate în lucrare.

Pentru compușii sintetizați s-au efectuat analizele elementare de azot și sulf și s-au executat spectrele în I.R., stabilindu-se absorbțiile caracteristice grupărilor de atomi din molecula acestor compuși.

S-au efectuat testări orientative cu privire la acțiunea manifestată de unii din acești produși, ale căror rezultate vor fi prezentate în altă lucrare.

BIBLIOGRAFIE

1. TIWARI S. S., SWAROOP A. — *J. ind. chem. Soc.*, 1963, 40, 394.
2. MAYER R. L., EISMAN P. C., KONOPKA E. A. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1953, 82, 769.
3. HUEBNER C. F. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, 2274.
4. BUU HOI NG. PH., XUONG D. — *C.r.* 1953, 237, 498.
5. BUU HOI NG. PH. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1955, 1 573.
6. MAYER R. L. — *Rev. méd. franç.*, 1941, 3.
7. GRIGNARD V. — *Traité de chimie organique*, t.XXII, 1963, 1 212.
8. GALSTUKHOVA N. B., SCHUKINA M. N. — *Khim. Farm. Zh.*, 1970, 4, 10, ; 225 ; C.A. (N.Y.), 1971 74, 7, 30660 h ;
9. — C.A. (N.Y.), 1942, 36, 7042 ².
10. GINTY D. A. MC. — *J. Pharmacol.*, 1945, 84, 342 ; C.A., 1946, 40, 4, 949.
11. BAMBAS L. L. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1945, 67, 668.
12. FRISK A. R. — *Acta med. scand., Suppl.*, 1943, 142, 1.
13. JENSEN A. K., ROSSING B., SCHMIDT K. — *Dansk T. Farm.*, 1941, 15, 191.
14. LAPIÈRE L. C. — *Farmaco, Ed. prat*, 1960, 9, 547.

15. ROBLIN O. R., MILLER W. H. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1950, 72, 4 890.
16. SELIM M., TETU O. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1965, 3 527.
17. JANBON M., CHAPAL J. — *Montpellier méd.*, 1942, 21—22, 44.
18. JANBON M., LOZERGES P. — *Montpellier méd.*, 1943, 23—24, 132.
19. BARGELON D., ROQUET J. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1965, 153, 379.
20. LOUBATIÈRES A. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1955, 241, 1 422.
21. LOUBATIÈRES A. — *Montpellier méd.*, 1955, 48, 618.
22. LOUBATIÈRES A. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1956, 243, 420.
23. LALEZARI I., SHARGHI N. — *J. Heterocyclic. chem.*, 1966, 9, 336.
24. GAGIU FL., ZIMLL H. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, 8, 483.
25. GAGIU FL., GYORFI Z. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, 9, 525.
26. SCHRENS T. H. — *Klin. Wschr.*, 1942, 21, 14.
27. PNEVMATICAKIS G., STAHIS E. — *Chim. Ind.*, 1963, 1 240.
28. PNEVMATICAKIS G., STAHIS E. — *J. nucl. Chem.*, 1966, 28, 2 059.
29. * * * — *C.A. (N.Y.)*, 1970, 72, 23, 121544 a.
30. * * * — *C.A. (N.Y.)*, 1970, 72, 11, 55432 f.
31. OȚLEANU D. — Noi derivați sulfonamidici ai 1, 3, 4-tiadiazolului cu activitate farmacodinamică. Teză de doctorat, București, 1970.
32. TIWAR S. S., SWAROOP A. — *J. Ind. chem. Soc.*, 1964, 41, 2, 129.
33. * * * — *I.G. Farbenindustrie A.G.Fr.*, 1934, 762, 310.
34. * * * — *I.G. Farbenindustrie A.G. Brit.*, 1934, 414, 452.
35. * * * — *I.G. Farbenindustrie Gev.*, 1934, 604, 639.
36. BADEA F. — Mecanisme de reacție în chimia organică, Editura științifică, București, 1971, 458.
37. KLEMP T. W. — *Chem. pharm. Techn.*, 1942, 15, 10/1, 1—4; *C.A. (N.Y.)*, 1942, 37, 15, 43667, Z., 1942, 2, 1, 99.
38. * * * — *Organic Synthesis* 1962, III, 76.
39. * * * — *Organic Synthesis* 1962; III, 735.
40. KATRITZKY A. R. — *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, vol. II, Academic Press, New York, 1963, p. 232.
41. BELLAMY L. J. — *The infrared Spectra of Complex Molecules*, London, 1959, 95 și New-York, 1966.
42. NAKANISHI KOJI — *Infrared absorption Spectroscopy* — Practical Holden Day Inc., Tokyo, 1964, 216.
43. ȘTEFĂNESCU D. — Spectre de vibrație ale unor molecule poliatomice, Teză de doctorat, București, 1940.
44. OȚLEANU D. — Noi derivați ai 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului, *Farmacia (Buc.)*, 1972, 9, 525—532.
45. OȚLEANU D. — Noi derivați sulfonamidici ai 1, 3, 4-tiadiazolului cu activitate farmacodinamică, *Farmacia (Buc.)*, 1972, 8, 485.
46. KOYAMADA K., MATSUI T. — *C.A. (N.Y.)*, 1972, 76, 3, 14.551 m.

Articol intrat în redacție la : 12.III.1974

Indicele de clasificare : 547.789

SUMMARY

D. Oțleanu, Maria Agnes Dimitriu — THE SYNTHESIS OF SOME THIOUREA DERIVATIVES WITH 1,3,4-THIADIAZOL, WITH A POSSIBLE PHARMACODYNAMIC ACTIVITY

For the preparation of monothiourea with a pharmacodynamic activity the authors developed a method of synthesis with which they obtained 8 new compounds, not yet reported in the speciality literature, belonging to the N-[2-(5-R-mercapto)-1,3,4-thiadiazolil]-thiourea class.

The products were obtained by the reaction of 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol with ammonium thiocyanate in the presence of sulfuric acid, in dimethylformamide medium, following tautomerization in aminic form of 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tautomerization in aminic form of 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol, according to the working conditions specified in the paper.

The synthetic compounds were analyzed, determining their nitrogen and sulfur content and their spectra in infrared light, establishing the absorption characteristics of the atom groups in the molecules of these compounds.

Orientative testing was performed in order to determine the action of these compounds; the results will be reported in a later paper.



BISEPTOL

Comprimat 480 mg, 120 mg

Comprimat conținând

Tablete de 480 mg : Trimetoprim 80 mg.

Sulfametoxazol 400 mg.

Tablete de 120 : Trimetoprim 20 mg.

Sulfametoxazol 100 mg.

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ :

Efectul se bazează pe sinergismul celor două componente asupra sintezei compușilor purinici din celula bacteriană, exercitând o acțiune diferită asupra fiecărei etape a metabolismului acidului folic.

Preparatul are o acțiune inhibitoare asupra dezvoltării bacteriilor grampozitive și gramnegative. Nu acționează asupra micobacteriilor, virusurilor și ciupercilor.

INDICAȚII :

Infecții ale căilor respiratorii, ale căilor renale, genitale și urinare, ale tractului digestiv, precum și în infecții bacteriene ale pielii.

MOD DE ADMINISTRARE :

Adulților și copiilor peste 12 ani li se administrează Biseptol 480 mg, și anume : de 2 ori pe zi 1—2 tablete după masă. Doza maximă pentru adulți nu trebuie să depășească 6 tablete pe zi.

Copiilor sub 12 ani li se administrează Biseptol 120 mg, și anume : între 2—5 ani — 2 tablete dimineața și 2 tablete seara, între 6—12 ani — 4 tablete dimineața și 4 tablete seara.

DE REȚINUT !

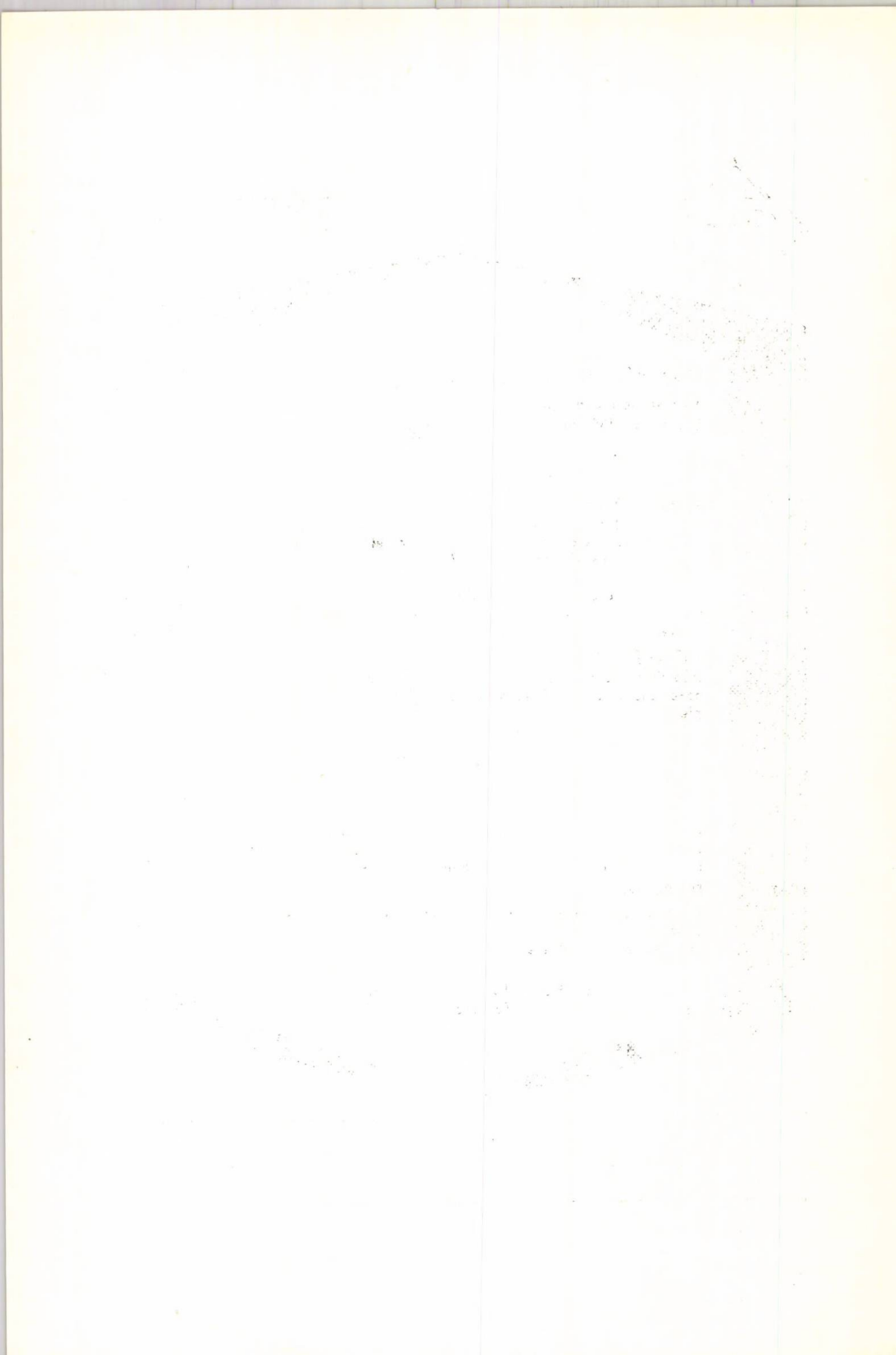
În cazul unei insuficiențe renale este necesară o dozare specială !

Prezentare : 20 tablete

Producător : Poznańskie Zakłady
Farmaceutyczne POLFA

Ciech

Exportator unic : Intreprinderea de import-export produse chimice. Direcția produse farmaceutice CIECH—POLFA 00—950, Varșovia, Polonia, ul. Jasna 12



Utilizarea electrozilor membrane ion-selectivi (EMIS) la dozarea medicamentelor *

T. Goina, Șt. Hobai, Angelica Rodeanu

Disciplina de chimie anorganică și chimie fizică, Facultatea de farmacie, I.M.F. Tg. Mureș

REZUMAT

Folosind electrozi membrane ion-selectivi potriviți, se determină concentrația ionilor halogenură din unele preparate farmaceutice, prin metoda directă.

Substanțele medicamentoase care conțin halogen legat covalent sînt supuse în prealabil hidrolizei alcaline sau mineralizării prin metoda Schöniger, pentru ionizarea halogenilor, după care se măsoară concentrația acestora, folosind Emis, prin metoda directă sau indirectă.

Se constată o bună concordanță, în analiza unor preparate, cu valorile menționate în fișele acestora.

Operația de combustie Schöniger nu provoacă erori mari în analiză.

Emis, senzori de o deosebită simplitate, au pătruns în ultimul deceniu în tot mai multe domenii: biochimie, agrochimie, controlul poluării mediului înconjurător etc., începînd să fie folosiți și în controlul medicamentului.

Lucrări bibliografice cuprinzătoare fac o trecere în revistă a acestor electrozi, a aplicațiilor lor (1, 2, 3, 4). În Farmacopeea Britanică din 1968 apare o metodă potențiometrică de stabilire a punctului de echivalență (5). Diferite articole de specialitate descriu metode de analiză a medicamentelor folosind Emis (6, 7, 8, 9, 10).

În principiu, introducînd într-o soluție apoasă ce conține un ion, de exemplu unul de halogenură X^- , un Emis corespunzător și un electrod de referință, obținem o celulă electrolitică, la care diferența de potențial (d.d.p.) dintre electrozi este o funcție de activitatea ionului X^- conformă legii lui Nernst. În cazul că în aceeași soluție, pe lângă ionul X^- , există alți ioni negativi, aceștia vor influența d.d.p. a celulei electrolitice. Dacă aceste influențe, de obicei exprimate prin constante de selectivitate, sînt neglijabile, se poate proceda la determinarea directă a ionului X^- din soluția necunoscută.

Pentru aceasta e necesară trasarea grafică a curbei de etalonare a electrodului, pentru care se prepară o serie de soluții standard a ionului X^- de concentrații cunoscute.

Reprezentînd grafic $d.d.p. = f(pX^-)$ unde pX^- este logaritmul zecimal cu semn schimbat al concentrației echivalente a ionului, obținem o curbă de calibrare (fig. 1).

* Comunicare prezentată la U.S.S.M., Filiala Mureș, Secția farmacie, la 24.IV.1975.

D.d.p. determinată de o soluție necunoscută permite aflarea din grafic a valorii pX^- .

Metoda indirectă, a titrării potențimetrice, elimină influența ionilor străini, ea fiind de obicei mai precisă. Punctul de echivalență se determină din variația d.d.p. a celulei în cursul titrării soluției necunoscute.

Pornind de la lucrările noastre anterioare cu privire la confecționarea acestor electrozi (11) și apoi aplicarea lor în studiul echilibrelor în soluții (12), în prezenta lucrare încercăm aplicarea acestor electrozi la determinarea cantitativă a unor substanțe medicamentoase ce conțin halogeni, combinând operațiile de hidroliză (13) sau ardere Schöniger (14) cu determinarea directă sau indirectă a concentrației halogenilor din soluții.

APARATE ȘI MATERIALE

- 1) pH-metru electronic MV-11 ;
- 2) Emis pentru Cl^- , Br^- și I^- ;
- 3) electrod de calomel ;
- 4) instalație de combustie Schöniger.

MODUL DE LUCRU

Pentru trasarea curbelor de etalonare s-au folosit soluții de KCl, KBr și KI cu concentrații între 10^{-1} n— 10^{-5} n. Acestor soluții, precum și celor necunoscute, li s-au ajustat forța ionică la 0,1 n cu KNO_3 .

S-au efectuat determinări directe asupra următoarelor preparate medicamentoase, care în prealabil au fost diluate astfel : Asmofug E., Bromocet și Soiodin de 1 000 ori, Procaina cu adrenalina de 100 ori, apoi 10 mg Bromosedin au fost dizolvate în 100 ml apă (tabelul I).

Tabelul I

Denumirea preparatului	Subst. dozată	Proced. de ionizare a halog.	Electro- dul X^- selec- tiv folosit	Cantit. determ.	Cantit. mențion. în fișa prep.
Asmofug E	KI	—	I^-	1,85 %	1,80 %
Bromocet	bromura de cetilpiridină	—	Br^-	20,05 %	20 %
Soiodin	NaI	—	I^-	0,10 g/10 ml	0,10 g/ 10 ml
Procaină cu Adrenalină	Clorhidrat de procaină	—	Cl^-	4,10 %	4 %
Bromosedin	Bromura totală	—	Br^-	20,88 %	20,47 %
Bromoval {met. dir.	Bromizovalum	Hidroliză alcalină	Br^-	310 mg/tabl.	0,30 g/ tub.
Bromoval {met. indir.				304 mg/tabl.	
Cifoform	Vioform	Combustie Schöniger	I^-	240 mg/tabl.	0,25 g/ tub.

Serii de soluții de clorhidrați ai tetraciclinei, hidroxilaminei, papaverinei și codeinei cu concentrațiile între 10^{-4} n— 10^{-5} n au servit la trasarea curbelor de calibrare, folosind un Emis — Cl^- .

După hidroliza alcalină a 10,2 mg bromizovalum, soluția slab acidă a servit la determinarea grafică directă a pBr^- , respectiv la calculul cantității de substanță (tabelul II).

Tabelul II

Denumirea substanței	Procedeul de ioniz. a halog.	Electrodul X^- selectiv folosit	Cantit. luată în lucru	Cantit. determ.	Eroarea %
Bromizovalum Metodă directă	Hidroliză alcalină	Br^-	10,2 mg	10,3 mg	1 %
Bromizovalum Metodă indirectă	Hidroliză alcalină	Br^-	11,40 mg	11,45 mg	0,4%
Vioform	Combustie Schöniger	I^-	10,5 mg	10,3 mg	2%
Cloralhidrat	Combustie Schöniger	Cl^-	10,0 mg	9,9 mg	1 %

Soluția rezultată din prelucrarea menționată mai sus a 11,40 mg bromizovalum a servit la determinarea indirectă a concentrației ionului Br^- prin titrare potențimetrică (fig. 3). Punctul de echivalență a fost determinat prin metoda Hosteller-Roberts (16).

După cântărirea la balanța analitică a 20 de comprimate de Bromoval, am calculat greutatea medie a acestora. 20,0 mg de Bromoval au fost folosite pentru determinarea conținutului de bromizovalum din comprimate. Măsurătorile s-au făcut atât prin metoda directă, cât și prin cea indirectă (tabelul I).

Pentru folosirea combustiei Schöniger, ca primă fază a analizei, am cântărit 10,5 mg vioform purificat prin recristalizare din acetat de etil. Acesta a fost amestecat cât mai bine cu aproximativ 20 mg sulfat de hidrazină, după care amestecul a fost învelit în cât mai puțină hîrtie de filtru. Pachețelul obținut a fost înfășurat cu un fir metalic cu diametrul de 0,1 mm, ale cărui capete au fost legate la două borne de platină din recipientul de combustie, cu ajutorul cărora se poate aduce la incandescență firul cu ajutorul curentului electric. După închiderea etanșă a recipientului, s-au efectuat vidarea acestuia cu trompa de apă și apoi admisia oxigenului dintr-un gazometru. Apoi s-a făcut aprinderea electrică a probei. După 15 minute, timp în care gazele rezultate la combustie s-au absorbit în 15 ml soluție 0,4 M KOH, respectiv 0,15% H_2O_2 , aflată în recipient, soluția absorbantă a fost fiartă 5 minute, după care i s-au adăugat aproximativ 0,5 g uree. După o acidifiere slabă soluția a fost utilizată la determinarea directă a pI^- (tabelul II).

La aceleași operații au fost supuse 10,0 mg Cifoform pentru determinarea conținutului de Vioform (tabelul II).

După combustia a 10,0 mg cloralhidrat și absorbția gazelor rezultate în apă distilată, s-a determinat direct pCl^- (tabelul II).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În unele preparate farmaceutice (Bromosedin, Soiodin), ionii cu principala acțiune farmacodinamică pot fi dozați direct, fiind necesară doar o simplă diluare a probelor.

Excelenta selectivitate în determinarea cu un Emis — I^- a ionilor I^- în prezența unor anioni străini a permis dozarea, prin metoda directă, a acestora chiar și în prezența unor mari cantități de ioni SO_4^{2-} (Soiodin) sau Cl^- (Asmofug E, Vioform).

Deoarece curbele de calibrare obținute cu soluțiile de clorhidrați se suprapun, rezultă că la aceeași concentrație, ele determină aceeași d.d.p. a celulei electrolitice. Se confirmă faptul că singura specie ionică electroactivă față de Emis — Cl^- este ionul Cl^- , cationii neavând nici o influență, indiferent de mărimea lor. Având în vedere acestea se explică posibilitatea dozării directe a unor substanțe organice sub formă de halogenhidrați ca, de exemplu, procaina din soluțiile injectabile sau cetilpiridina din Bromocet.

La determinările prin titrare potențimetrică a unor preparate medicamentoase (Bromoval, Cifoform etc.) este posibilă eliminarea operațiilor de aducere a soluțiilor necunoscute la un volum cunoscut și o anumită forță ionică, fără ca precizia determinării să scadă.

Deoarece potențialul electrodului selectiv nu este afectat de variația con-

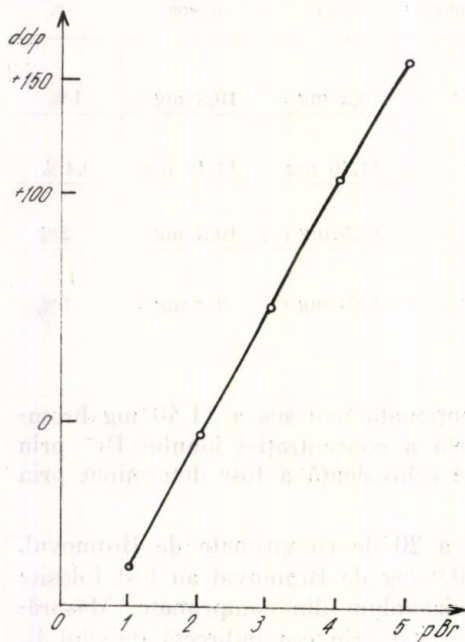


Fig. 1.

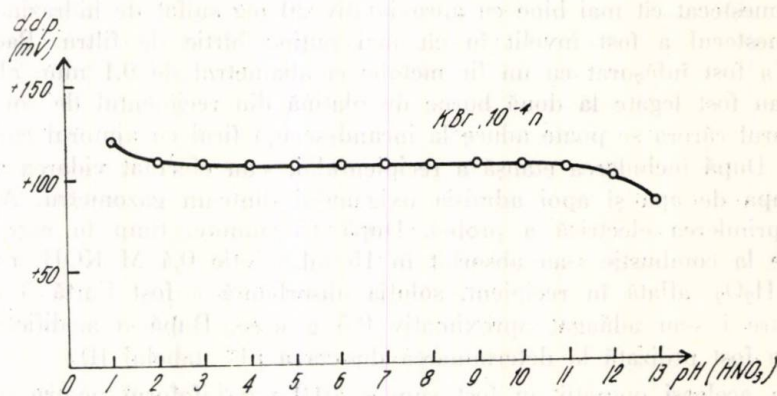


Fig. 2.

concentrației ionilor H^+ într-un domeniu larg de pH (fig. 2), operația de acidifiere după hidraliza alcalină a preparatelor medicamentoase se face cu ușurință, necesitând doar un control aproximativ al pH-ului.

CONCLUZII

1. Metodele de mai sus reduc timpul de analiză a unor preparate medicamentoase (Cifoform, cloralhidrat).

2. Se realizează o economie de reactivi.

3. E posibilă o monitorizare a procesului tehnologic în industria farmaceutică, unde se vehiculează soluții care la analiză se pretează la măsurarea concentrației unor ioni prin metoda directă.

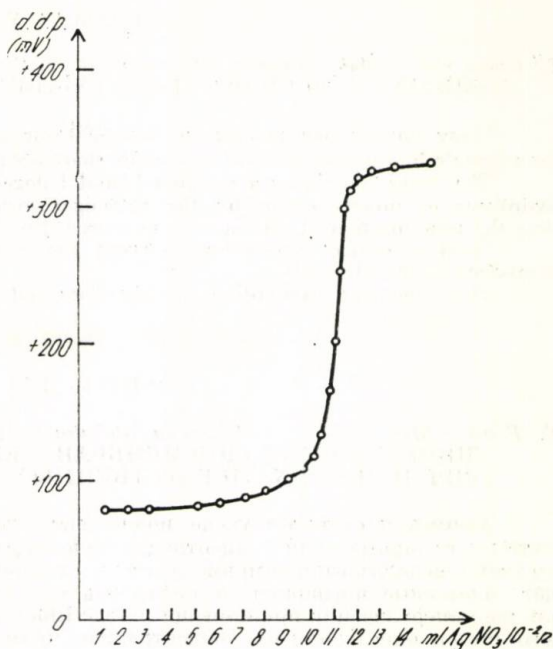


Fig. 3

BIBLIOGRAFIE

1. KORYTA J. — *Analyt. Chim. Acta.*, 1972, 61, 329—411.
2. LITEANU C., POPESCU I. C. — *Stud. Cercet. Chim.*, tom. 20, 1972, 1, 73—93.
3. GAVACH C. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1971, 9, 3 395—3 407.
4. PUNGOR E., TOTH K. — *Analyst*, 1970, 95, 625—648.
5. * * * — *British Pharmacopeia*, 1968, p. 1 009.
6. KÜTTEL B. — *Kem. Közlemények*, 1972, 38, 235—243.
7. DESSOUKY Y. M., TOTH K., PUNGOR E. — *Analyst*, 1970, 95, 1 027.
8. DESSOUKY Y. M., PUNGOR E. — *Analyst*, 1971, 96, 442.
9. TOTH K., KÜTTEL L. — *Acta pharm. hung.*, 1971, 41, 267.
10. SPEIGHTS R. M., BROOKS J. D., BARBARD A. J. jun. — *J. pharm. Sci.*, 1971, 60, 748—751.
11. GOINA T., HOBAL ST. — *Rev. med.*, 1973, XIX, 4, 365—367.
12. GOINA T., HOBAL ST., PĂCURAR E. — *Rev. med.*, 1975, XXI, 1, 7—9.
13. * * * — *Farmacopeea Română*, ed. a VII-a, 1956, București.
14. SCHÜNIGER W. — *Mikrochim. Acta*, 1955, 123—129.
15. SKOROBOGATOVA V. J., KRAVCENKE G. A., FAERSKTEIN M. JU. — *J. anal. khimii*, 1968, 23, 1 867.
16. KEKEDY L. — *Analiză fizico-chimică*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1969, p. 169.

Articol intrat în redacție la 6.VI.1975.

Indicele de clasificare : 615—015.13

SUMMARY

T. Goina, St. Hobai, Angelica Rodeanu — THE UTILIZATION OF ION-SELECTIVE MEMBRANE ELECTRODES (ISME) IN THE DETERMINATION OF DRUGS

Using ion-selective membrane electrodes the authors determined by direct method the concentration of halogen ions in certain pharmaceutical products.

The drugs containing a covalent bound halogen are previously subjected to alkaline hydrolysis or mineralization by the Schöniger method, for ionization of the halogens, then the concentration of the latter is measured directly or indirectly by the ISME method.

Good agreement was found between the results of the analysis and the values mentioned in the file cards.

The Schöniger combustion method does not give marked analytical errors.

РЕЗЮМЕ

Т. Гоина, Шт. Гобай, Анджелика Родяну — ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИОНОСЕЛЕКТИВНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ-МЕМБРАН „EMIS” ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Применяя соответствующие ионоселективные электроды-мембраны для количественного определения концентрации галогенных ионов в некоторых аптечных препаратах с использованием прямого метода, лекарственные препараты, которые содержат галогенные препараты, подвергались предварительному щелочному гидролизу или же минерализации при помощи метода Шёнигера для ионизации галогенов, после чего авторы определяли их концентрацию, применяя „EMIS” — прямой или косвенный методы.

Было констатировано надлежащее соответствие при анализе этих препаратов согласно значениям, фигурирующим в соответствующих картах.

Операция сжигания Шёнигера не обусловила больших погрешностей при анализе.

Cercetări experimentale privind diftalona, un nou antiinflamator nesteroidian

V. Stroescu, Al. Granici, Michaela Constantinidi

Catedra de farmacologie, Facultatea de medicină generală, București

REZUMAT

S-au studiat experimental, pe șobolani, comparativ cu indometacina, anumite aspecte ale acțiunii unui nou antiinflamator nesteroidian — diftalona —, ca și unele particularități farmacocinetice ale acesteia.

Diftalona s-a dovedit eficientă față de inflamația formalinică aabei de șobolan și față de inflamația artritică provocată prin adjuvantul Freund, dar nu a influențat formarea granulomului la peletele de vată.

În sprijinul ipotezei că diftalona are o activitate inductoare enzimatică, precum și capacitatea de a se lega de proteinele plasmatiche, s-au obținut dovezi indirecte.

Diftalona (Aladione, L 5418) ftalazino-ftalazin-7,14-dionă (fig. 1) este un antiinflamator nesteroidian, cu structură diferită de cea a altor substanțe din această grupă farmacodinamică. Cercetări preliminare (6) făcute de firma producătoare (Lepetit-Milan) arată eficacitatea diftalonei la diferite stări inflamatorii realizate experimental: edem carrageeninic, edem nistatinic, granulom prin corp străin, artrită cu adjuvant Freund; de asemenea, substanța crește pragul durerii provocate la nivelul țesutului inflamăat și are oarecare acțiune antipiretică. Funcțiile sistemului nervos vegetativ, frecvența cardiacă și presiunea arterială nu sînt modificate, iar efectele adrenalinei, acetilcolinei și angiotensinei nu sînt influențate. Dozele foarte mari provoacă sedare. Diftalona are acțiune inductoare enzimatică, crescînd viteza de metabolizare a barbituricelor. Medicamentul nu provoacă ulceratii gastrice la șobolan. Toxicitatea acută este practic nulă la majoritatea speciilor animale (cu excepția cobaiului); cercetarea toxicității cronice a arătat o bună toleranță.

Studii clinice preliminare (6) au dovedit că diftalona este un antiinflamator eficient în diferite boli reumatice. Într-o cercetare comparativă, de durată, la bolnavi cu poliartrită reumatoidă (4), am arătat că acest nou anti-reumatic are proprietăți antiinflamatorii asemănătoare indometacinei, este foarte activ în a reduce viteza de sedimentare crescută și este în general bine suportat, mai ales în privința reacțiilor adverse nervos-centrale, deși poate provoca fenomene de iritație gastrică.

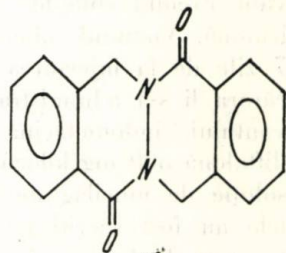


Fig. 1. — Structura chimică a diftalonei.

În lucrarea de față ne-am propus să studiem experimental anumite aspecte ale acțiunii antiinflamatorii, ca și unele particularități farmacocinetice ale diftalonei.

METODA

Pentru a testa activitatea antiinflamatorie, am folosit ca modele experimentale: inflamația labei șobolanului provocată de formaldehidă, granulo-mul produs prin implantarea de pelete de vată subcutanat și artrita provocată prin adjuvant Freund (5).

Pentru inducerea edemului formaldehidic s-a injectat, subcutanat, la nivelul feței dorsale a labei piciorului drept posterior al șobolanului 0,05 ml dintr-o soluție apoasă, conținând formaldehidă 4% și clorură de sodiu 0,9%. Laba stângă primind același volum din soluția salină simplă. Volumul labelor a fost determinat pletismometric, înainte și la o oră după injectare. Am folosit două loturi de câte 5 șobolani, cărora li s-au administrat prin gavaj diftalonă 75 mg/kilocorp, respectiv indometacină 10 mg/kilocorp, sub formă de suspensie apoasă cu adaos de mucilag de gumă arabică; un lot martor a primit numai soluția de mucilag. Fiecare doză a fost cuprinsă într-un volum de 1 ml pentru 100 g șobolan și s-a administrat cu 2 zile, cu 1 zi și respectiv cu 2 ore înaintea injectării animalelor cu formaldehidă.

Pentru producerea granulomului s-au implantat șobolanilor, subcutanat (în condiții sterile), în regiunea dorsală, câte 2 pelete de vată cu o greutate de aproximativ 9 mg. După 8 zile animalele au fost sacrificate, recoltând granuloamele dezvoltate în jurul peletelor, care au fost cântărite în stare umedă. Am folosit 3 loturi de câte 5 șobolani, care au primit, prin gavaj, timp de 7 zile, începând cu ziua implantării peletelor, câte o doză zilnică de indometacină 1 mg/kilocorp, indometacină 5 mg/kilocorp, respectiv diftalonă 75 mg/kilocorp. Unui lot-martor i s-a administrat numai soluția de mucilag de gumă arabică.

Pentru producerea inflamației de tip artrită, s-au injectat la șobolan, subcutan, în regiunea plantară a labei drepte posterioare, câte 0,1 ml adjuvant Freund complet (Difco), laba stângă primind 0,1 ml de soluție salină izotonă. Volumul labelor a fost determinat pletismometric înainte și la 7 zile de la injectarea adjuvantului. Am folosit 3 loturi de câte 8 șobolani, cărora li s-a administrat prin gavaj, zilnic, începând din ziua injectării adjuvantului, indometacină 1 mg/kilocorp, diftalonă 75 mg/kilocorp, respectiv diftalonă 500 mg/kilocorp. Un lot martor a primit în locul substanțelor active, soluție de mucilag de gumă arabică. După terminarea experiențelor, animalele au fost sacrificate, examinându-se, la lupă, mucoasa gastrică și notind fenomenele hemoragice sau ulcerative observate.

Potențialul inductor enzimatic a fost stabilit, utilizând drept indice durata somnului provocat de barbituric (1). În acest scop, am injectat i.p., la 2 loturi a câte 10 șobolani, hexobarbital sodic 75 mg/kilocorp, determinând timpul de somn. Unul din loturi a primit, prin gavaj, diftalonă 150 mg/kilocorp/zi, timp de 4 zile înaintea injectării barbituricului, iar lotului-martor i s-a administrat numai soluția de mucilag.

Pentru determinarea capacității de legare de proteinele plasmatice, am administrat prin gavaj, unui lot de 10 șobolani, diftalonă 150 mg/kilocorp, iar după 3 ore tiopental sodic 20 mg/kilocorp i.v. (2). Am comparat durata

somnului provocat de barbituric cu un lot-martor (care a primit în loc de diftalonă, mucilag de gumă arabică).

În toate aceste experiențe am utilizat șobolani albi, masculi, în greutate de 150—200 g, proveniți din aceeași tulpină. Rezultatele au fost prelucrate statistic, folosind metoda determinării semnificației diferenței dintre mediile a două eșantioane de volum mic, corelate sau necorelate (3).

REZULTATE

Formaldehida, injectată local, a provocat inflamarea evidentă a labei piciorului șobolanului, al cărei volum a crescut cu 59⁰/₀. La animalele tratate în prealabil cu indometacină, volumul labei a crescut cu 6,5⁰/₀ (diferența față de volumul mediu al labei dinaintea injectării formaldehidei nu este semnificativă statistic). La animalele tratate cu diftalonă, volumul labei a crescut cu 32,8⁰/₀ (diferența față de valoarea martor este semnificativă statistic) (tabelul I, fig. 2).

Șobolanii cărora li s-au implantat pelete de vată au dezvoltat un granulom cu greutate medie de 78,7 mg. Indometacina în doză de 5 mg/kilo-

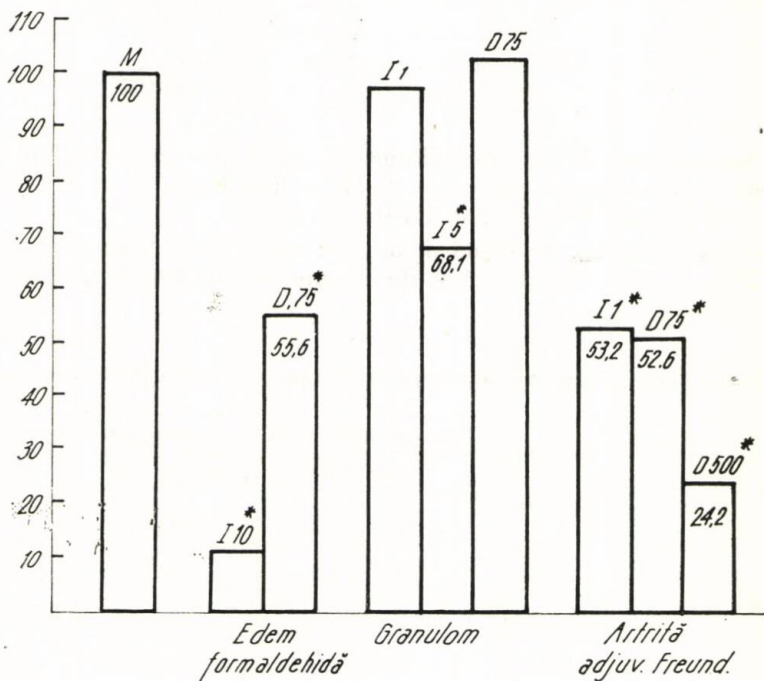


Fig. 2. — Reprezentarea grafică a valorii edemului formaldehidic, granulomului la pelete de vată și inflamației artritice (prin adjuvant Freund), la animalele tratate cu diftalonă (D) și indometacină (I) comparativ cu animalele netratate (lotul-martor, M = 100). Cifra din dreapta inițialei medicamentului reprezintă numărul de mg/kilocorp/zi; cu asterisc (*) sint notate rezultatele semnificative statistic ($p \leq 0,05$).

corp/zi a determinat producerea unui granulom cu o greutate medie de 53,6 mg, adică cu 31,9⁰/₀ mai mică. Nici indometacina în doză de 1 mg/kilocorp/zi, nici diftalonă în doză de 75 mg/kilocorp/zi nu au influențat practic

formarea granulomului. S-a încercat și o doză mai mare de indometacină (10 mg/kilocorp/zi), dar toate animalele au murit înainte de terminarea tratamentului (tabelul II, fig. 2).

Adjuvantul Freund, injectat s.c., a provocat, după 7 zile, o creștere a volumului labei de șobolan cu 78,5⁰/₀. Sub influența indometacinei 1 mg/kilocorp/zi, creșterea de volum a fost de 41,8⁰/₀. Sub tratament cu diftalonă, volumul labei inflamate a crescut cu 41,3⁰/₀ pentru doza de 75 mg/kilocorp/zi și

Tabelul I

Modificarea inflamației formaldehidice prin diftalonă și indometacină

	Doza/kilocorp	Volumul mediu al labei (1 cm ² = 100)		Diferențe (media, eroarea standard și semnificația)	Creșterea procentuală a volumului labei după formaldehidă
		înainte de formaldehidă	după formaldehidă		
Martor		25,4	40,4	15 (± 2,54) 0,001 < p < 0,005	59
Indometacină	10 mg	24,8	26,4	1,6 (± 0,82) 0,1 < p < 0,2	6,5
Diftalonă	75 mg	26,8	35,6	8,8 (± 2,4) p = 0,02	32,8

cu 19⁰/₀ pentru doza de 500 mg/kilocorp/zi (acest din urmă rezultat exprimă o diferență nesemnificativă statistic față de volumul mediu al labei, înaintea injectării adjuvantului Freund) (tabelul III, fig. 2).

Mucoasa gastrică, examinată după sacrificarea animalelor, a prezentat un total de 20 de leziuni ulceroase, însoțite de sufuziuni hemoragice, la cei 8 șobo-

Tabelul II

Modificarea formării granulomului la pelete de vată prin diftalonă și indometacină

	Doza/kilocorp	Greutatea granulomului (mg), valoare medie și eroare standard	Modificarea procentuală față de martor (= 100)	Semnificația diferenței față de martor
Martor		78,7 (± 5,7)	100	—
Indometacină	1 mg	76,6 (± 6,8)	97,3	p > 0,05
	5 mg	53,6 (± 3,7)	68,1	p = 0,01
Diftalonă	75 mg	80,8 (± 7,5)	102,7	p > 0,05

lani tratați cu indometacină. În cazul dozei mici de diftalonă, aspectul mucoasei a fost normal, iar în cazul dozei mari s-au evidențiat numeroase puncte hemoragice, repartizate uniform pe suprafața mucoasei.

Diftalona a scurtat durata somnului provocat de hexobarbital, timpul mediu de somn fiind de 6,6 minute față de 47 de minute la martor. Durata somnului provocat de tiopental a fost crescută de la o medie de 4,8 minute valoare martor, la 14,5 minute. Diferențele sînt foarte semnificative statistic (tabelul IV).

Tabelul III

Modificarea inflamației artritee provocată prin adjuvant Freund de către diftalonă și indometacină

	Doza/kilocorp	Volumul mediu al label (1 cm ³ = 100)		Diferențe (media, eroarea standard și semnificația)	Creșterea procentuală a volumului label după adjuvant Freund
		înainte de adj. Freund	după adj. Freund		
Martor		32,1	57,3	25,2 ($\pm 2,13$) $p < 0,001$	78,5
Indometacină	1 mg	34,6	49,1	14,5 ($\pm 1,4$) $p < 0,001$	41,8
Diftalonă	75 mg	35,3	49	13,7 (± 3) $0,001 < p < 0,005$	41,3
	500 mg	33	39,3	6,3 ($\pm 2,5$) $0,2 < p < 0,1$	19

Tabelul IV

Modificarea prin diftalonă a duratei somnului provocat de hexobarbital (evidențiind potențialul inductor enzimatic) și de tiopental (evidențiind capacitatea de legare de proteinele plasmatice)

	Doza/kilocorp	Durata medie a somnului (minute)		Semnificația diferenței
		înainte de diftalonă	după diftalonă	
Hexobarbital sodic	75 mg i-p.	47 ($\pm 4,83$)	6,6 ($\pm 2,17$)	$p < 0,001$
Tiopental sodic	20 mg i.v.	4,8 ($\pm 1,0$)	14,5 ($\pm 2,8$)	$p = 0,005$

DISCUȚII

Cercetarea experimentală a activității antiinflamatorii a diftalonei, în comparație cu indometacina, s-a făcut folosind trei modele de inflamație, diferite ca semnificație patogenică și anume: inflamația formaldehidică, care este predominant de tip exsudativ, fiind provocată de o substanță iritantă nespecifică, granulomul prin pelete de vată, care este o inflamație de tip proliferativ, organizată în jurul unui corp străin și artrita prin adjuvant Freund, inflamație cu componentă imunologică importantă, modelind anumite afecțiuni reumatice din patologia umană, de felul poliartritei reumatoide.

Dozele pentru cele două substanțe antiinflamatorii au fost astfel alese, încât să fie aproximativ echivalente în condițiile folosirii la om, corespunzând la 5 doze terapeutice obișnuite pe zi. În cazul indometacinei, atunci când tratamentul a fost de durată, această doză a trebuit să fie redusă, pentru a evita efectul letal. Considerând toxicitatea mică a diftalonei, am folosit în cazul artritei prin adjuvant Freund și o doză foarte mare (raportată la doza terapeutică).

Diftalona s-a dovedit, în condițiile noastre experimentale, un antiinflamator activ. Eficacitatea a fost deosebit de evidentă în cazul artritei prin adjuvant Freund, unde efectul dozei de 75 mg/kilocorp/zi a fost similar cu cel al indometacinei 1 mg/kilocorp/zi. Acest rezultat este remarcabil, considerând toxicitatea mult mai mică a diftalonei — DL_{50} în acut, la șobolan pe cale orală, este mai mare de 10 000 mg/kilocorp (6), comparativ cu 12 mg/kilocorp

pentru indometacină (7). De remarcat că doza de diftalonă folosită nu a modificat practic aspectul mucoasei gastrice, pe cînd indometacina a provocat ulceratii.

Diftalona a diminuat aproape la jumătate inflamația formaldehidică a labei de șobolan, în timp ce indometacina a redus-o cu aproximativ 90%. Efectul mai puternic al indometacinei în acest caz este datorit dozei foarte mari folosite, apropiată de DL_{50} în stare acută. Se mai adaugă faptul că diftalona este repede metabolizată la acest animal (6), ceea ce sugerează că superioritatea indometacinei, ca antiinflamator, în situația dată, nu este reală.

Diftalona s-a dovedit, practic, ineficace în condițiile noastre experimentale, față de inflamația de tip proliferativ, fiind inferioară indometacinei. Totuși, și în această situație trebuie avute în vedere particularitățile de reactivitate și metabolism ale șobolanului, la care indometacina este foarte activă, în timp ce diftalona este repede inactivă metabolic.

Din punct de vedere farmacocinetic, rezultatele noastre vin în sprijinul ipotezei că diftalona este un inductor activ al enzimelor microzomiale hepatice metabolizante ale medicamentelor. Medicamentul grăbește biotransformarea și inactivarea hexobarbitalului, scurtînd durata somnului provocat de acest barbituric. Activitatea inductoare enzimatică este sugerată și de unele constatări clinice, conform cărora antiinflamatorul ar produce creșterea nivelului unor enzime serice.

O altă particularitate farmacocinetică, care reiese din cercetarea noastră, este capacitatea diftalonei de a se lega de proteinele plasmatice, deplasînd prin competiție alte molecule. Așa se explică prelungirea somnului provocat de tiopental, a cărui concentrație liberă în sînge este crescută, față de martor, la animalele tratate în prealabil cu diftalonă.

Rezultatele prezentate confirmă și extind constatările preliminare privind eficacitatea ca antiinflamator al diftalonei, ca și caracteristicile farmacocinetice ale acestui nou antiinflamator nesteroidian, cu perspective reale de folosire terapeutică.

CONCLUZII

1. În condițiile noastre experimentale, diftalona s-a dovedit un antiinflamator eficient, atît față de inflamația formalinică a labei de șobolan, cît și față de inflamația artritică, provocată la acest animal prin adjuvant Freund. Formarea granulomului, la peletele de vată, nu a fost influențată.

2. Diftalona scurtează durata somnului provocat de hexobarbital și prelungeste durata somnului provocat de tiopental, ceea ce reprezintă dovezi indirecte, privind posibilitatea unei activități inductoare enzimatică, respectiv capacitatea de a se lega de proteinele plasmatice.

BIBLIOGRAFIE

1. CONNEY A. H. — Pharmacological implications of microsomal enzyme induction, *Pharmacol. Rev.*, 1967, 19, 3, 317—366.
2. CSÜGOR A. — Funcția de transport a serumalbuminelor, Ed. Acad. R.S.R., București, 1972, p. 93.
3. SMITH, MILTON G. — Ghid simplificat de statistică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1971, p. 119 ; 124.
4. STROESCU V., GEORGESCU C., VOIOSU R. — Controlled clinical trial of a new antiinflammatory drug, diftalone (L5418) in rheumatoid arthritis. XIII-th Interna-

tional Congress of Rheumatology, Kyoto, Japan, September 30 — October 6, 1973, Abstracts, *Excerpta med. (Amst.)*, 1973, 117.

5. TURNER R. A. — Screening Methods in Pharmacology. Academic Press, New York, 1965, p. 152—163.
6. *** — Gruppo Lepetit — Milan, Basic information on L 5418 (revised edition 1973) prepared by Patrini V., Ferraio A., Bergamini N., Fowst G.
7. *** — Merck, Sharp, Dohme — Indomethacin — Information brochure.

Articol intrat în redacție la : 14.VI.1974.

Indicele de clasificare : 615.759 Diftalona

SUMMARY

V. Stroescu, Al. Granici, Michaela Constantinidi — EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS ON DIFTHALON, A NEW NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUG

Comparative experimental investigations were carried out in rats concerning the action of indometacin and of a new, non-steroid antiinflammatory drug — difthalon — determining some of the pharmacodynamic particularities of the latter.

Difthalon proved efficient against formalin induced inflammation of the rat foot pads and against arthritic inflammation caused by Freund's adjuvant, but did not prevent the development of granuloma in response to cotton wool pellets.

Indirect proof was found lending support to the hypothesis of enzymatic inducing activity of difthalon and its capacity to bind plasma proteins.

РЕЗЮМЕ

В. Строеску, А. Гранич, Михаела Константииниди — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИФТАЛОНА — НОВОГО НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

Авторы на крысах подвергли экспериментальному исследованию по сравнению с препаратом Индометацин — некоторые аспекты действия нового нестероидного противовоспалительного препарата — „Дифталона“, а также некоторые его фармакодинамические особенности.

Дифталон оказался действенным в отношении формалинового воспаления лапы крысы и в отношении воспаления сустава, вызванного в вспомогательным препаратом Фрейнда, но он не действует на образование гранулемы на ватной вставке.

В подтверждение гипотезы, согласно которой Дифталон обладает индуктивной энзиматической активностью, а также и способностью связывать плазматические протеины — были получены косвенные доказательства.

RECENZIE

UNGUENTE FARMACEUTICE

Conf. dr. Popovici Adriana

310 p., 91 fig., 78 tabele, Ed. medicală, București, 1975

Pe baza unei aprofundate documentări bibliografice (351 titluri) și a experienței personale, autoarea prezintă, în 8 capitole, problemele teoretice și practice ale tehnologiei de preparare și posibilitățile de utilizare a unguentelor farmaceutice.

În vederea înțelegerii rolului de transport activ al bazei de unguent pentru substanțele active destinate să exercite un efect de suprafață sau intradermic, autoarea expune în primul capitol noțiuni moderne de histofiziologie a pielii, mecanismele de penetrație și resorbție transcutană și factorii care favorizează transportul medicamentelor din tegument.

Capitolele II—V cuprind, pe baza clasificării în funcție de structura gelică, bazele de unguent liposolubile și hidrosolubile, cât și cele utilizate în mod special pentru realizarea unguentelor sterile și unguentelor protectoare dermice. Sunt descrise la fiecare capitol proprietățile structurale ale bazelor de unguent clasice și se insistă asupra avantajelor prezentate de noi excipienți macromoleculari (tegin, tagat, dehydazol, viskontran, myri etc.). În aceste capitole este prezentat un material foarte valoros, concretizat în cele 317 formule de unguente, unde prezentarea compoziției este urmată de descrierea tehnologiei de preparare, insistându-se în mod special asupra utilității în terapie, cât și a contraindicației prescrierii diferitelor substanțe active, cînd există incompatibilități cu vehiculul respectiv. Este rezervat un loc important unguentelor lavabile, preparate cu emulgatori moderni (monostearat de gliceril, polietilenglicoli, derivați de celuloză, bentonită) cu substanțe emulgatoare, emulgatori complecși și mecanismul de acțiune al acestora în sistemul emulsiv. Apoi sînt foarte utile pentru activitatea practică, metodele de calculare a H.L.B.-ului emulgatorilor complecși, în vederea preparării raționale a unguentelor tip emulsie U/A și A/U adaptate scopului terapeutic.

Tabelele care sînt grupate la fiecare capitol cuprind caracteristici fizico-chimice și de calitate ale noilor excipienți fiind de un real folos și completînd acest material de mare actualitate.

În capitolul 6 al lucrării sînt cuprinse incompatibilitățile care se pot ivi între bazele de unguent și substanțele medicamentoase utilizate în dermopreparate. Semnalarea lor, bazată pe o bogată documentație, atrage atenția atât medicului, cât și farmacistului asupra pericolului de asociere cât și asupra rolului activ al vehiculului în stabilitatea și eficacitatea medicamentelor.

În capitolul 7 sînt redată cercetările experimentale proprii asupra stabilității și eficacității unor unguente cu hormoni și vitamine, cercetări bazate pe testări biofarmaceutice, care evidențiază elocvent gradul de biodisponibilitate al substanțelor urmărite din diferite baze de unguent.

În partea finală a cărții sînt grupate numeroase tabele ce cuprind: valoarea H.L.B. a unor emulgatori, proprietățile fizice ale unor tensioactivi, constante ale uleiurilor vegetale și ale unor excipienți etc., utile în practica curentă.

Lucrarea prezintă interes pentru cunoașterea bazelor moderne de unguent, a utilității lor în terapie, adresîndu-se atât medicilor și farmaciștilor, cât și studenților în farmacie.

Carol Csedő

Contribuții la studiul dozării densitometrice a hormonilor steroizi

Teodora Stanciu

Catedra de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Se prezintă o metodă originală, elaborată prin asocierea cromatografiei în strat subțire cu citirile densitometrice, pentru stabilirea limitelor de impurități steroidice din substanțe hormonale (estrogene, progestative, androgene, corticosteroide) aflate ca atare sau condiționate în forme farmaceutice.

Lucrarea de față se referă la stabilirea limitelor de impurități steroidice, conținute în hormonii steroizi și la citirea densitometrică a acestora.

Numărul crescut al medicamentelor conținând hormoni steroizi, care prin valoarea lor terapeutică dovedită și-au câștigat un binemeritat prestigiu, ridică în fața cercetătorilor probleme legate de controlul calitativ și cantitativ, atât al formelor farmaceutice, cit și al substanțelor active din care se prepară.

Se știe că medicamentele pe bază de hormoni steroizi nu au încă o metodologie de control bine pusă la punct.

Farmacopeele în vigoare și literatura de specialitate recomandă pentru identificarea și dozarea substanțelor cu structură steroidă, metode chimice, cromatografice, biologice, spectrofotometrice, unele dintre aceste metode fiind laborioase și oferind erori mari, neputând da indicații și asupra limitelor de impurități din hormonii steroizi.

Metoda prezentată elimină dezavantajele metodelor cunoscute, prin aceea că elaborează o metodă limită cromatografică pentru stabilirea impurităților, care se poate aplica în condițiile de lucru din laborator, având un larg domeniu de aplicare în cercetarea medicamentului. Ea folosește un amestec de doi hormoni steroizi, solubili în prealabil în solventul adecvat, în care unul reprezintă substanța activă, iar celălalt impuritatea, aflată în procent de 4—5% (notată cu c.), amestec din care se pipetează pe plăci cromatografice, volume de 0,1 ml până la 0,001 ml, după care se notează volumul (V_0) cel mai mic, care mai permite observarea spotului de impuritate cu ochiul liber, reprezentând limita de impuritate din hormonul respectiv, confirmată de produsul $c \cdot V_0 = K$.

Spoturile cromatografiate se pot citi și densitometric, planimetrind suprafața curbelor de extincție înregistrate de aparat, stabilind corelația lineară care există între concentrația în impuritate a spotului, notată pe ordonată și suprafața curbei de extincție înregistrată de fanta densitometrului, prin traversarea spotului respectiv, notată pe abscisă.

Metoda se aplică la stabilirea limitelor de impurități sterioide, din substanțele hormonale sterioide (estrogene, progestative, androgene, corticosteroide) aflate ca atare sau condiționate în forme farmaceutice.

În cele ce urmează, se descrie executarea practică a metodei (fig. 1 și 2).

Figura 1 arată curbele de extincție înregistrate de densitometru pentru estradiol, aflat ca impuritate în amestecul : estradiol benzoat, estradiol într-o cantitate care variază între $5\mu\text{g}$ — $50\mu\text{g}$.

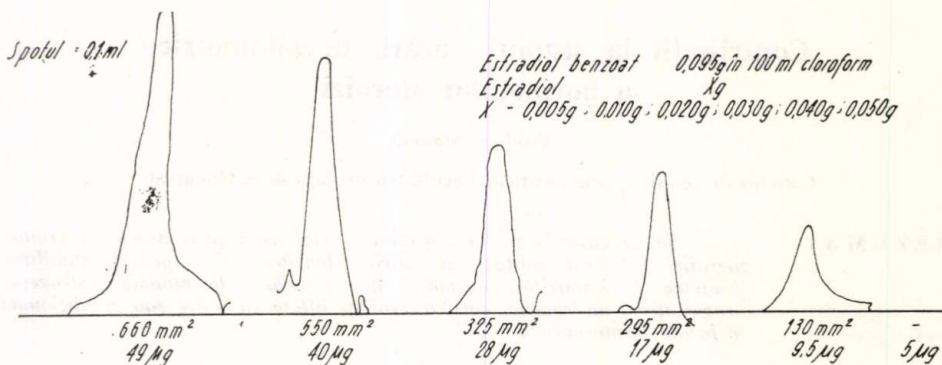


Fig. 1

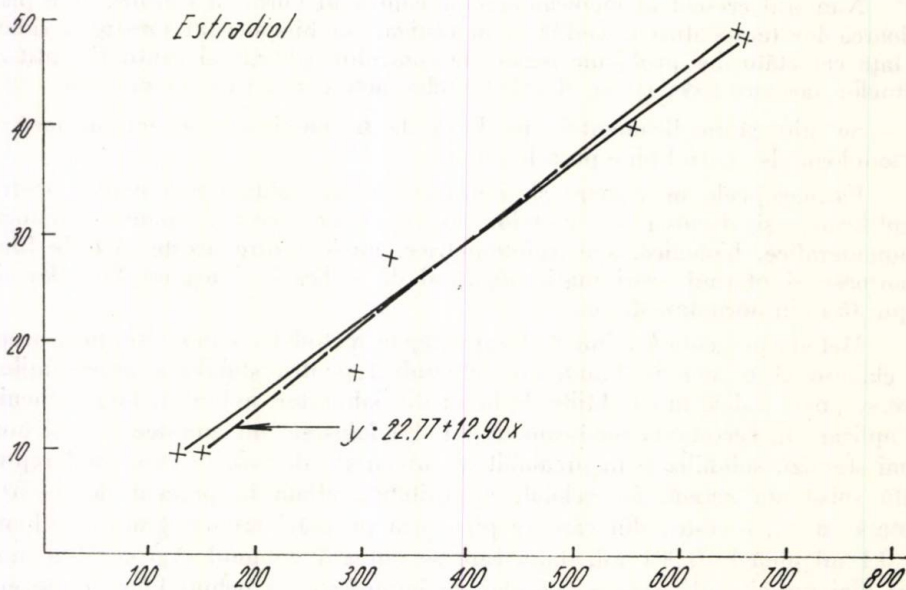


Fig. 2

Sub fiecare curbă de extincție este notată suprafața acesteia obținută prin planimetrarea ei și conținutul exact în impuritate exprimat în μg al spotului înregistrat.

În figura 2 se reprezintă grafic dependența lineară dintre suprafețele curbelor de extincție, notate pe abscisă, și concentrațiile în impuritate, corespunzătoare acestora, notate pe ordonată.

3. Dozarea densitometrică a spoturilor cromatografiate se face conform metodei, prin citirea lor direct pe placa cromatografică.

4. Exactitatea datelor experimentale, s-a verificat matematic, pe baza calculului analizei de regresie.

BIBLIOGRAFIE

1. BOBBITT J. M. — Thin-layer chromatography, Reinhold, publishing Corp, Chapman and Hall, Ltd, London, 1963.
2. * * * — British pharmacopeia 1968, London published for the General medical, by the pharmaceutical press 17 Bloomsbur square London.
3. BUSH I. E. — The chromatography of steroids, Oxford 1961.
4. CAVINA G., MORETTI G. — Quantitative separation of steroids in oily solutions by means, of thinlayer chromatography with continuous elution, *J. Chromatogr.*, 1966, 22, I, 41—51.
5. DUTHIE A. H., SIMMONS K. R., UBREY B. R. — New thin-layer chromatographic solvent systems for separattng steroid hormones, *J. Chromatogr.*, 1969, 44, I, 193—194.
6. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, Editura medicală, București, 1965.
7. * * * — Farmacopeea ufficiale della Repubblica Italiana settima edizione, Roma, 1965.
8. FIESER L. F., FIESER M. — Steroids, Reinhold Publ. corp. N. Y., 1959, p. 982—995.
9. FRANGOPOL M. — Cromatografia pe strat subțire, *Rev. roum. chim.*, 1964.
10. LEDERER E. — Chromatographie en chimie organique et biologique, vol. II, Ed. Masson, Paris, 1960, p. 165—294.
11. NEHER R. — Steroid chromatography, Elsevier publishing Co, Amsterdam, 1964, p. 239.
12. * * * — Pharmacopée d'état de l'union des republiques Socialiste Soviétiques. Neuvieme edition, Moscova, 1961.
13. * * * — Pharmacopée européenne imprimée et édité par Maison neuve S. A. France, 1969.
14. * * * — Pharmacopée Francaise VIII édition 4 Paris, 1965.
15. * * * — Pharmacopea Nordica Editio danică vol. I, II, III, Nyt nordisk forlag arnold busck Kobenhavn, 1963.
16. STAHL E. — Dünnschicht-chromatographie (Methode, Einflussfaktoren und einige Anwendungsbeispiele), *Pharmazie*, 1956, 10, 633—637.

Articol intrat în redacție la : 28.IX.1973.

Indicele de clasificare : 615.361.453—015.13

SUMMARY

Teodora Stanciu — COMMENTS ON THE STUDY OF THE DENSITOMETRIC DETERMINATION OF STEROID HORMONES

A new method was developed, combining thin layer chromatography with densitometric readings for establishing the limits of steroid impurity in hormonal substances (estrogens, progestation substances, androgens, corticosteroids) as such or conditioned in pharmaceutical forms.

РЕЗЮМЕ

Теодора Станчу — К ВОПРОСУ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ДЕНЗИТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Автор предлагает разработанную ею путем сочетания тонкослойного хроматографического метода с денситометрическими определениями метод для установления пределов стероидных примесей из гормональных веществ (Эстрогены, прогестативные, андрогенные, кортикостероидные вещества) содержащихся как таковые или кондиционированных в аптечной форме.

Aminoacizii din fructele de *Coriandrum sativum* L.

H. Popescu, Iuliana Țugui

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Cluj

REZUMAT

În fructele de *Coriandrum sativum* L. s-au pus în evidență, pentru prima oară, prin cromatografie bidimensională pe hirtie, aminoacizii totali: acidul asparagic, acidul glutamic, alanină, arginină, cistină, fenilalanină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, prolină, serină, tirozină și valină. S-au mai pus în evidență, după extragerea printr-un procedeu original, aminoacizii liberi, 12 spoturi, dintre care s-au identificat: acidul asparagic, acidul glutamic, alanină, glicină, leucină, lizină, prolină, serină, tirozină și valină.

Fructele mai multor plante din familia *Umbelliferae*, cultivate sau care cresc spontan în România, sînt droguri de valoare pentru industria farmaceutică, alimentară și pentru industria produselor igieno-cosmetice. Cantități mari din aceste droguri sînt achiziționate și colectate în fiecare an pentru a lua drumul consumului sau al prelucrărilor industriale. Se pot aminti din această categorie: *Fructus Anisi vulgaris*, *Fructus Carvi*, *Fructus Coriandri*, *Fructus Foeniculi*. Mai sînt și alte fructe din aceeași familie, tot mai mult studiate chiar în țara noastră, pentru posibilitățile lor de a deveni droguri farmaceutice sau alimentare: fructele de *Daucus carota* L., *Eryngium planum* L., *Levisticum officinale* Koch (7) și *Petroselinum hortense* Hoffm (6). În sfîrșit, nu poate fi uitată din această familie cucuta, *Conium maculatum* L., care atrage atenția prin toxicitatea și răspîndirea ei foarte mare în flora noastră.

Principiile active și în general substanțele care fac să fie valoroase fructele de umbelifere în domeniile enunțate sînt foarte mult studiate. Mai puțin sînt cunoscute însă celelalte substanțe existente în fructe și în special fracțiunea proteică determinată global numai pentru cîteva dintre ele: *Fructus Anisi vulgaris* 17—19% (8), *Fructus Carvi* 19—20% (3), *Fructus Coriandri* 11—12% (5), *Fructus Foeniculi* 10,3% (1).

În industria românească de prelucrare a plantelor medicinale și arome, după ce au fost debarasate de uleiul volatil prin antrenare cu vapori de apă, sute de tone de fructe de umbelifere devin în fiecare an combustibil. Numai din sortimentul *Fructus Coriandri*, în anul 1966 au fost „valorificate” pe această cale peste 660 de tone de fructe extrase, la prețul de rizoriu de 10 lei tona. Avînd în vedere numai fracțiunea proteică, s-ar fi putut extrage peste 70 000 kg proteine, care ar fi oferit posibilități de valorificare superioară a produsului.

De aici motivul determinat pentru inițierea unei cercetări asupra proteinelor din fructele de umbelifere. Al doilea motiv îl constituie lipsa com-

pletă din literatura de specialitate a oricăror date asupra aminoacizilor care le compun.

Coriandrul, dînd cantitățile cele mai mari de asemenea deșeuri, face obiectul acestei prime lucrări.

CONDIȚII EXPERIMENTALE

Cercetarea aminoacizilor din fructele de *Coriandrum sativum* L. s-a făcut prin cromatografie bidimensională pe hîrtie în sistem ascendent.

Pentru obținerea soluției de aminoacizi totali, fructele de coriandru au fost mai întîi mărunțite și degresate cu eter de petrol (interval de distilare 30°—60°C) în aparat Soxhlet. S-au cîntărit apoi, în fiole de sticlă de 5 ml, probe de 0,1000 g și s-au adăugat în fiecare fiolă cîte 5 ml acid clorhidric 6 N. Închise la flacără, fiolele au fost lăsate 24 de ore în etuvă la 105°C. Hidrolizatul a fost filtrat, iar din filtrat s-a utilizat 0,1 ml pentru constituirea startului.

Pentru obținerea soluției aminoacizilor liberi s-au utilizat fructe de coriandru mărunțite și nedegresate. Deoarece cîteva procedee descrise în lucrările de specialitate pentru obținerea aminoacizilor liberi nu au dat rezultate satisfăcătoare în cazul fructelor de coriandru, s-a imaginat și aplicat o tehnică originală. Pentru fiecare probă, 1,0 g fructe pulverizate s-a lăsat timp de 2 ore într-un vas cu 5 ml alcool metilic absolut, încălzit în prealabil pînă la fierbere. După filtrare, pulberea vegetală a fost spălată de două ori cu cîte 3 ml metanol 80°. Cele trei filtrate reunite într-o pîlnie de separație au fost agitate cu 3 ml apă, apoi cu 5 ml benzen și în etapa următoare cu 5 ml eter de petrol. Frațiunea hidroalcoolică separată s-a agitat din nou cu 5 ml eter de petrol, iar după îndepărtarea eterului de petrol s-a clarificat cu ajutorul centrifugii la 5 000 de rotații pe minut. Picăturile de hidrocarburi supernatante la scoaterea din centrifugă s-au îndepărtat cu pipeta, iar soluția metanolică a fost supusă evaporării pînă la sec, pe o baie de apă. Reziduul s-a reluat cu 0,5 ml acid clorhidric 3 N, iar 0,1 ml din soluție s-a depus în punctul de start.

Cromatogramele au fost efectuate pe pătrate de hîrtie Schleicher-Schüll 2043 a, cu latura de 27 cm.

Pentru prima dezvoltare s-a utilizat amestecul compus din n-butanol + acid acetic glacial + apă 110 + 30 + 110 (2). După amestecare într-o pîlnie de separație, stratul apos a fost turnat pe fundul bacului pentru saturarea atmosferei, iar stratul superior într-o cuvă adecvată, pentru a servi ca fază mobilă. Migrarea pe distanța de 22 cm durează aproximativ 15 ore. După prima dezvoltare, cromatogramele au fost uscate în curent de aer la temperatura camerei.

Pentru a doua dezvoltare s-a utilizat ca fază mobilă fenol saturat cu apă, iar atmosfera din bacuri a fost saturată cu vapori de amoniac (4). Migrarea pe distanța de 22 cm durează aproximativ 20 de ore.

După a doua dezvoltare, cromatogramele au fost uscate la 85°C timp de 15—20 de minute. Revelarea s-a făcut prin pulverizare pe ambele fețe cu soluție de ninhidrină 0,2% în alcool etilic, urmată de încălzire la 60°C timp de 5—8 minute (4). Citirea rezultatelor s-a făcut după 24 de ore de la revelare. Stabilirea identităților s-a făcut prin comparare cu cromatograma aminoacizilor p.a. utilizați ca substanțe de referință.

REZULTATE ȘI INTERPRETARE

În cromatograma aminoacizilor totali, după revelare cu ninhidrină, s-au evidențiat 15 spoturi din hidrolizatul de fructe de *Coriandrum sativum* L. În tabelul I se redau identitățile aminoacizilor, reprezentați prin cele 15 spoturi, culorile, intensitățile lor relative și valorile Rf calculate pentru ambele direcții de dezvoltare. Localizarea aminoacizilor totali, pe cromatograma realizată, este redată în fig. 1.

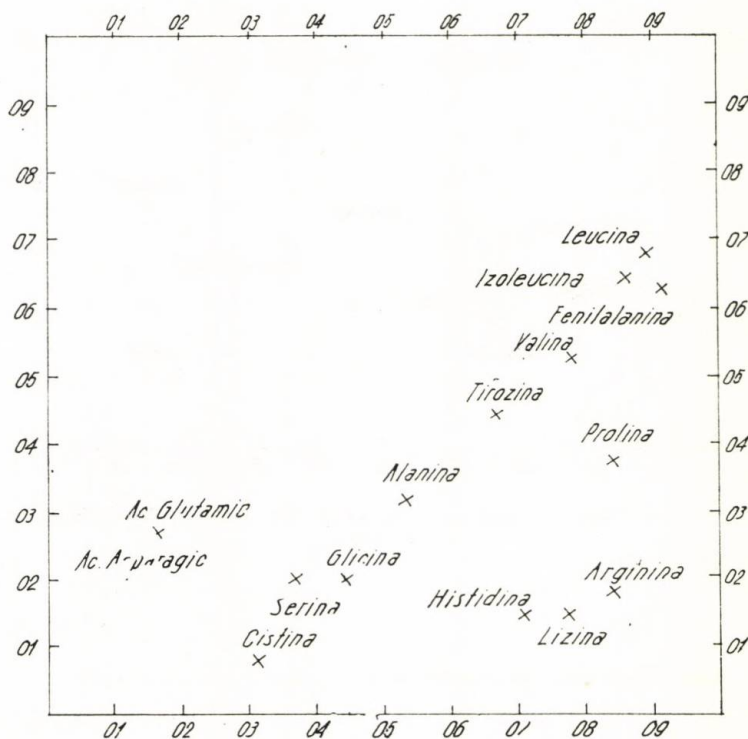


Fig. 1. — Diagrama aminoacizilor totali din fructele de *Coriandrum sativum* L.

În cromatograma aminoacizilor liberi s-au evidențiat 12 spoturi, dintre care s-au identificat 10. În tabelul II se redau identitățile aminoacizilor liberi, culorile, intensitățile lor relative, precum și valorile Rf calculate pentru ambele direcții de dezvoltare. În fig. 2 se redă localizarea aminoacizilor liberi din fructele de coriandru.

Comparând cele două rezultate se remarcă lipsa fenilalaninei, argininei, histidinei și cistinei din cromatograma aminoacizilor liberi. Mai interesantă pare să fie prezența aminoacidului neidentificat, care migrează între alanină și prolină în cromatograma aminoacizilor liberi și care lipsește dintre aminoacizii totali.

Este, de asemenea, remarcabilă prezența majorității aminoacizilor considerați esențiali, printre aminoacizii identificați în fructele de coriandru.

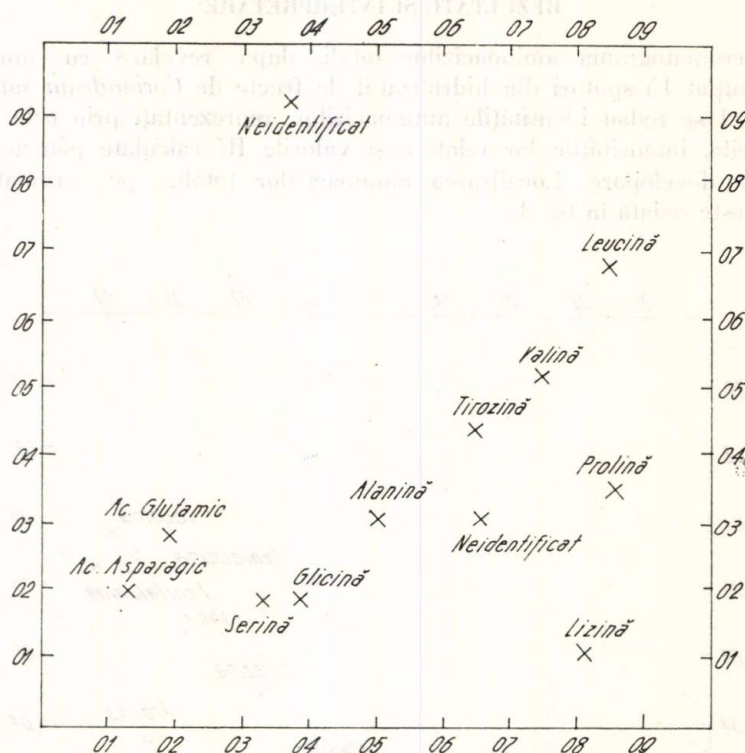


Fig. 2. — Diagrama aminoacizilor liberi din fructele de *Coriandrum sativum* L.

Tabelul 1

Aminoacizii totali din fructele de *Coriandrum sativum* L.

Nr. crt.	Aminoacidul	Colorația cu ninhidrină	Intensitatea	Valorile Rf	
				Butanol-ac. acetic	Fenol/NH ₃
1	Cistină	violet	+	0,07	0,31
2	Histidină	violet-albastru	++	0,15	0,72
3	Lizină	violet-brun	+++	0,15	0,78
4	Arginină	violet-albastru	++	0,18	0,85
5	Ac. asparagic	albastru	+++	0,20	0,12
6	Serină	albastru-violet	++++	0,20	0,38
7	Glicină	roșu	++	0,20	0,45
8	Ac. glutamic	albastru	++++	0,27	0,16
9	Alanină	violet	++++	0,32	0,53
10	Prolină	galben	++	0,38	0,85
11	Tirozină	roz	+	0,44	0,67
12	Valină	violet	+++	0,53	0,78
13	Fenilalanină	violet-roșcat	+	0,63	0,92
14	Izoleucină	violet	++	0,64	0,87
15	Leucină	violet	++	0,68	0,89

Intensități: + = f. slabă
 ++ = slabă
 +++ = intensă
 ++++ = f. intensă

Aminoacizii liberi din fructele de *Coriandrum sativum* L.

Nr. crt.	Aminoacidul	Colorația cu ninhidrină	Intensitatea	Valorile Rf	
				Butanol-ac. acetic	Fenol/NH ₃
1	Lizină	violet-brun	++	0,10	0,81
2	Serină	albastru-violet	++	0,18	0,33
3	Glicină	roșu	++	0,18	0,39
4	Ac. asparagic	albastru	++	0,20	0,13
5	Ac. glutamic	albastru	+++	0,28	0,19
6	Alanină	violet	++++	0,31	0,50
7	Neidentificat	violet	+++	0,31	0,65
8	Prolină	galben	++	0,35	0,85
9	Tirozină	roz	++	0,44	0,65
10	Valină	violet	++	0,52	0,75
11	Leucină	violet	++	0,68	0,85
12	Neidentificat	albastru-violet	++	0,92	0,37

BIBLIOGRAFIE

1. ARNST, HART — *Z. angew. Chem.*, 1893, 136 (citat de 9).
2. ARUSTEI VIORICA — Teză de doctorat, I.M.F., Cluj, 1971.
3. DYER, GILBARD — *Analyst*, 1896, 21, 207 (citat de 9).
4. HAIȘ I. M., MACEK K. — *Cromatografia pe hîrtie*, Editura tehnică, București, 1960.
5. HANUS ȘI BIEN — *Z. Unters. Nahrsg. Genussm.*, 1906, 12, 395 (citat de 9).
6. POPESCU MARIA — Teză de doctorat, I.M.F., București, 1972.
7. TIBORI G. A. — Teză de doctorat, I.M.F., Tg. Mureș, 1972.
8. UHLITSCH — *Landw. Versuchst.*, 1893, 42, 29 (citat de 9).
9. WEHMER C. — *Die Pflanzenstoffe*, 2 Band, Gustav Fischer Verlag, Jena, 1931.

Articol intrat în redacție la : 19.VI.1974.

Indicele de clasificare : 615.32 *Coriandrum sativum*

SUMMARY

H. Popescu, Iuliana Țugui — AMINO ACID IN CORIANDRUM SATIVUM FRUIT

In *Coriandrum sativum* L fruit evidence was found for the first time of the following total amino acids : asparagic acid, glutamic acid, alanine, arginine, cystine, phenyl-alanine, glycine, histidine, isoleucine, leucine, proline, serine, tyrosine and valine determined by bidimensional paper chromatography. After extraction by an original method, evidence was likewise found of free amino acids, 12 of the spots being identified : asparagic acid, glutamic acid, alanine, glycine, leucine, lysine, proline, serine, tyrosine and valine.

РЕЗЮМЕ

Г. Попеску, Юлиана Цугуй — АМИНОКИСЛОТЫ СОДЕРЖАЩИЕСЯ В ПЛОДАХ CORIANDRUM SATIVUM

Авторы первыми, в плодах *Coriandrum sativum* установили при помощи 2-размерного хроматографического метода на бумаге наличие общих аминокислот: аспарагиновой, глютаминовой, аланиновой, аргининовой, установив также наличие цистина, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, пролина, серина, тирозина и валина. Были обнаружены также — после вытяжки при помощи оригинального метода — свободные аминокислоты и 12 спотов, из которых были идентифицированы: аспарагиновая кислота, глютаминовая кислота, аланин, глицин, лейцин, лизин, пролин, серин, тирозин и валин.

REFERAT

MATERIALUL ȘI METODA PARAMETRIILOR FOLOSITĂ ÎN STUDIAREA RATEI DE DIZOLVARE, F. Langenbucher, Pharm. Acta Helv., 1974, 49, 5/6, 187—192

Cel mai important parametru în studierea ratei de dizolvare este agitarea lichidului, deoarece influențează atât dizolvarea, cât și dezintegrarea într-un mod complex și semnificativ. Gradul de agitare determinat prin diferite metode ale ratei de dizolvare a fost comparat cu limitele viscozității stratului de difuziune ipotetic „Nernst” (h). Din datele prezentate de literatură se poate vedea că o limită a lui (h) între 0,003 și 0,008 cm este mult mai informativă pentru o corelație cantitativă cu dizolvarea și absorbția *in vivo*. Pentru caracterizarea cantitativă a ingredientelor active, granulare parametrul de dizolvare (Σ) este definit prin dimensiunea particulei, densitate, solubilitate și coeficient de difuziune. Pe baza acestor proprietăți se poate face o caracterizare cantitativă a materialului, în special în ce privește estimarea timpului de dizolvare (T) în condiții date de agitare.

Testele de dizolvare sînt corelate cu condițiile fiziologice, pentru a putea ex-

prima „gradul de agitare” pe o bază cantitativă.

Deși măsurătorile independente sînt disponibile de la numerele Reynold (care dau gradul de turbulență prezent într-un sistem hidrodinamic), informația cea mai importantă este obținută din datele transferului de masă (factorul de transfer al masei, numărul „Sherwood”, viscozitatea stratului de difuziune sau constanta ratei de reînnoire a suprafeței). Toate acestea sînt furnizate de către ratele de dizolvare „intrinsecă”, unde mărimea suprafeței efective a solidului care se dizolvă este, fie constantă în tot timpul procesului, fie în sensul cel mai general, cunoscută din oricare model fizic.

Ratele de dizolvare intrinsecă furnizează informații privind comportamentul de dizolvare a solidului însuși.

Rezultatele obținute pînă în prezent cu privire la valorile lui (h) sînt destul de aproximative. Se preconizează ca cercetările viitoare din acest domeniu să fie mult mai sistematice, iar o colectare atentă de date va putea permite o selecție a testelor *in vitro* în ce privește disponibilitatea fiziologică a medicamentelor.



ASMOPENT

Denumire internațională: Orciprenalina

Fiole 0,0005 ml
Tablete 0,02 g
Aerosol 0,3/20 ml

CONȚINUT

Orciprenalinum sulfuricum

PROPRIETAȚI ȘI ACȚIUNE TERAPEUTICĂ

Antiasmatic cu acțiune simpatomimetică și bronhodilatatoare, stimulează dirijarea sistemului automat al inimii și mărește sistola cardiacă.

INDICAȚII

Astm bronșic și stări spastice ale bronhiilor. Blocajul sistemului de dirijare a excitabilității. Medicament de importanță reală în reanimarea cardiacă în cazul unui stop cardiac, înaintea bronhoscopiilor și bronhografiilor (aerosol). În timpul și după intervențiile pe torace (aerosol).

MOD DE ADMINISTRARE

Strict conform indicațiilor medicului :

Tablete — adulți — 1–2 tablete, 2–4 ori pe zi

copii peste 6 ani — 1/2 tabletă, 2–4 ori pe zi

sub 6 ani — 1/4 tabletă, 2–4 ori pe zi

Fiole — adulți 1–2 fiole subcutanat sau intramuscular, 1/2 fiolă intravenos, injectat lent

Fiole — copii — 1/2 — 1 fiolă subcutanat sau intramuscular.

Aerosol — o singură apăsare pe pulverizator eliberează o doză de aerosoli conținând 0,75 mg substanță activă. În caz de dispnee se administrează 1 doză de aerosoli și eventual după 5 minute încă o doză. Administrarea dozei următoare este permisă abia după 4 ore.

Prezentare

Tablete : 20 și 500 buc.

Fiole : 10 buc.

Aerosoli : flacon de 20 ml.

Producător :

Poznanskie Zakł-ady
Farmaceutyczne Polfa
și Warszawskie Zakł-ady
Farmaceutyczne Polfa

Ciech

Exportator : Intreprinderea de import-export produse chimice. Direcția produse farmaceutice CIECH-POLFA, 00-950, Varșovia, ul. Jasna 12, Polonia

Cercetări asupra unor noi complecși ai difenil-sulfonil-hidrazidelor cu activitate farmacodinamică potențială.

Nota a II-a. Analiza termogravimetrică și termodiferențială a stabilității complecșilor

Gabriela Georgescu

Laboratorul de chimie anorganică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-a studiat comportarea la încălzire a combinațiilor complexe pe care le formează unele difenil-sulfonil-hidrazide, cu acțiune tuberculostatică, cu diverși ioni metalici.

Stabilirea termică s-a urmărit termogravimetric prin tratarea curbelor TG, DTA și DTG, comparativ cu liganzii corespunzători.

Termogramele obținute arată că complecșii studiați au o stabilitate termică superioară liganzilor, reflectată prin creșterea temperaturii inițiale și finale de descompunere.

Se pare că la această comportare contribuie și efectul inductiv (—I) al substituenților din poziția para a fenilului, care are drept consecință creșterea densității de electroni în jurul atomului de azot terminal al grupării hidrazină ($-NH-NH_2$), influențând probabil, în același sens, interacțiile ion metal-ligand.

Într-o lucrare anterioară (1) s-au expus rezultatele obținute privind sinteza și analiza combinațiilor complexe pe care le formează unele difenil-sulfonil-hidrazide cu ioni ai metalelor tranziționale. S-au utilizat ca liganzi hidrazida acidului difenil-sulfonil-carboxilic ($C_{13}H_{12}O_3N_2S$), hidrazida acidului p-clor-difenil-sulfonil-p'-carboxilic ($C_{13}H_{11}O_3N_2ClS$), și hidrazida acidului p-brom-difenil-sulfonil-p'-carboxilic ($C_{13}H_{11}O_3N_2BrS$), iar ca generatori de complecși ioni: Zn (II), Cd (II), Hg (II), Mn (II), Fe (II), Co (II) și Ni (II).

S-au studiat unele proprietăți ale compușilor metalici obținuți în funcție de configurația electronică a generatorului de complex și de natura substituenților din poziția para a fenilului din molecula hidrazidei utilizată ca ligand.

În această lucrare se vor prezenta rezultatele obținute în urma studiului termogravimetric și termodiferențial efectuat asupra complecșilor de Zn (II) și Cd (II), comparativ cu hidrazidele corespunzătoare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Stabilitatea termică a complecșilor s-a urmărit termogravimetric prin tratarea curbelor TG, DTA și DTG, comparativ cu liganzii. S-a folosit un derivatograf de tip Paulik Paulik Erdey, M.O.M.-Budapesta.

Figurile 1—9 reprezintă analiza termogravimetrică și termodiferențială a celor trei hidrazide utilizate ca liganzi și a complecșilor corespunzători de Zn (II) și Cd (II).

Din studiul comparativ al datelor termogravimetrice se constată că introducerea substituenților cu efect inductiv (-I) în molecula difenil-sulfonil-hidrazidei favorizează stabilitatea termică a combinațiilor, atât în ceea ce privește temperatura inițială de descompunere, cât și cea finală, care în cazul compușilor para-halogenăți sint mai ridicate.

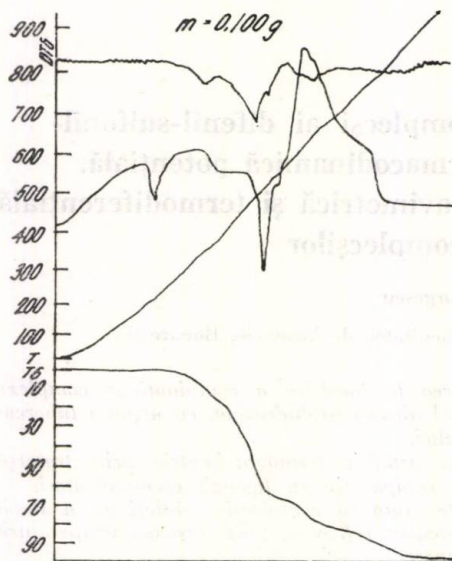


Fig. 1. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a hidrazidei acidului difenil-sulfonil-p'-carboxilic.

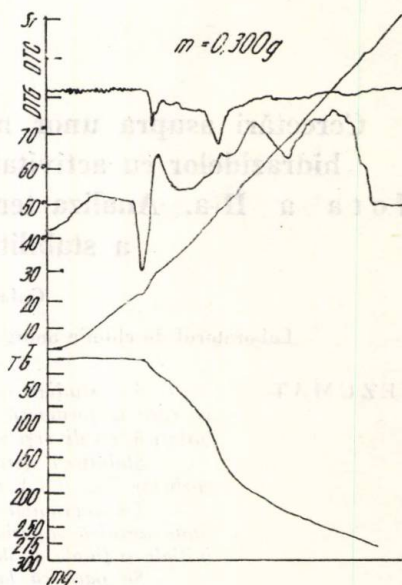


Fig. 2. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a hidrazidei acidului p-clor-difenil-sulfonil-p'-carboxilic.

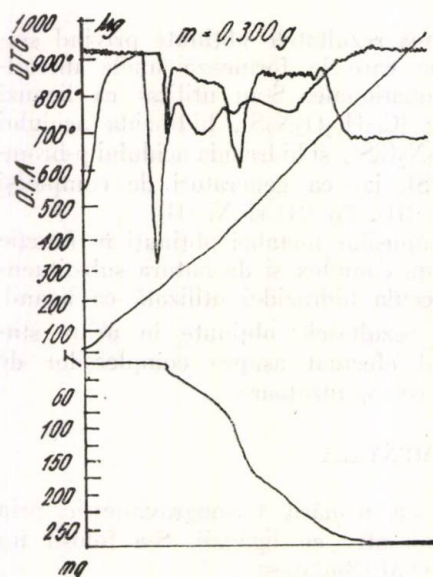


Fig. 3. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a hidrazidei p-brom-difenil-sulfonil-p'-carboxilic.

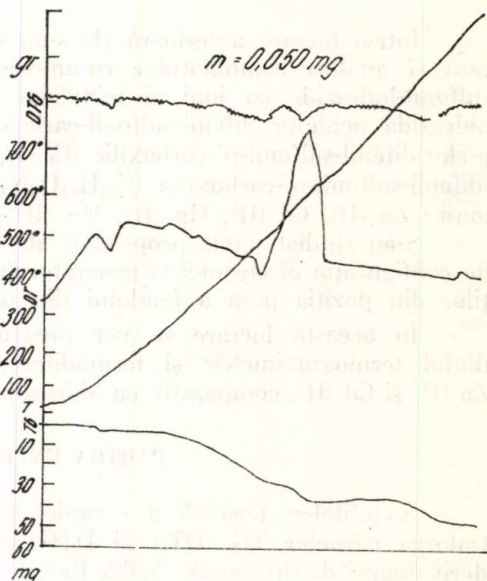


Fig. 4. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a complexului $[Zn(C_{13}H_{12}N_2O_3S)_2]SO_4$.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Se constată după curba reprezentată în fig. 4 pentru complexul $[Zn(C_{13}H_{12}O_3N_2S)_2]SO_4$ că acesta este relativ stabil până la 280° când el începe să se descompună lent până la 500° ; între 500 și 540° , produsul este relativ stabil, pentru ca apoi să urmeze o descompunere bruscă. La 600° , în

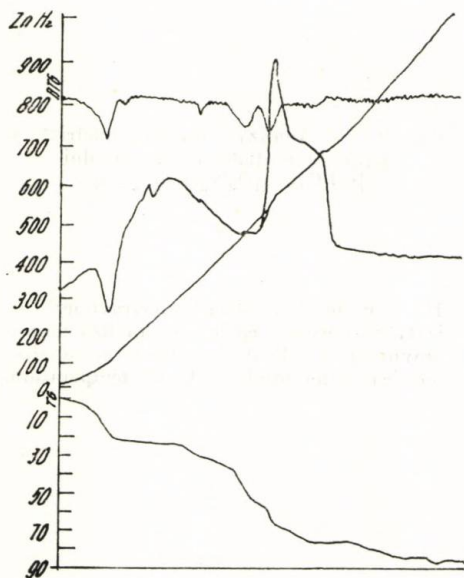


Fig. 5. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a complexului $Zn[(C_{13}H_{11}O_3N_2ClS)_2]SO_4$.

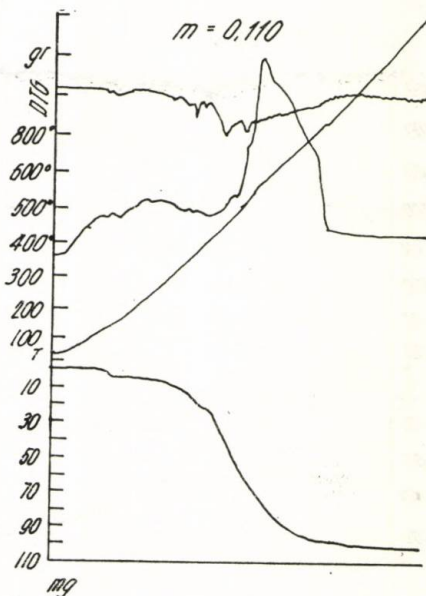


Fig. 6. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a complexului $Zn[(C_{13}H_{11}O_3N_2S)_2]SO_4$.

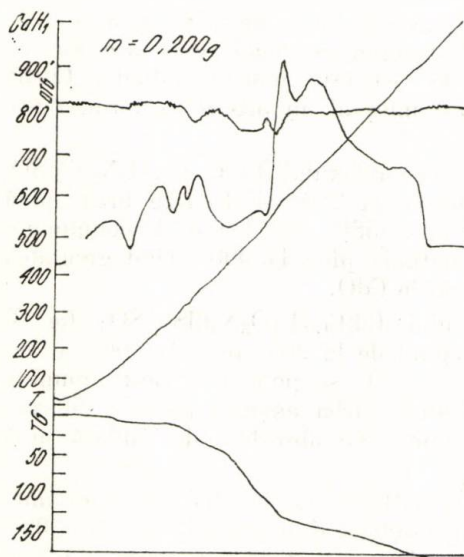


Fig. 7. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a complexului $[Cd(C_{13}H_{12}O_3N_2S)_2]SO_4$.

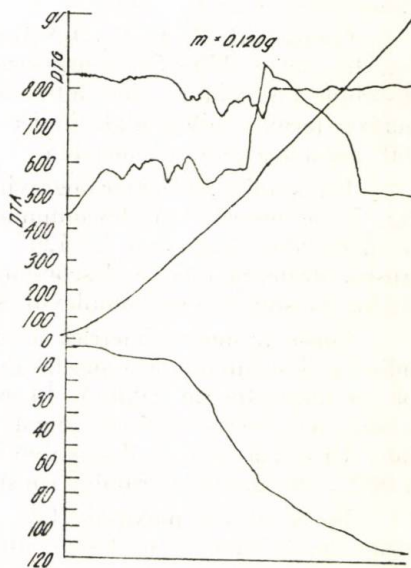


Fig. 8. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a complexului $Cd[(C_{13}H_{11}O_3N_2ClS)_2]SO_4$.

curba analizei termice diferențiale apare un punct maxim, care indică faptul că reacția de descompunere a complexului are un caracter exoterm, complexul începînd să se transforme în ZnO.

Curbele reprezentate în fig. 5 redau comportarea la încălzire a complexului $[\text{Zn}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{ClS})_2]\text{SO}_4$. Se observă că produsul este stabil pînă

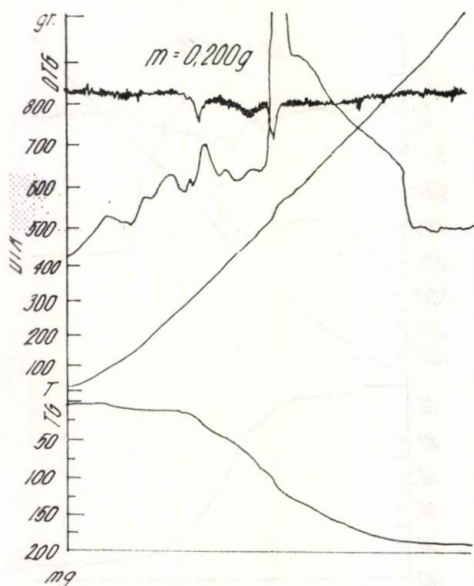


Fig. 9. — Analiza termogravimetrică și termodiferențială a complexului $[\text{Cd}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrS})_2]\text{SO}_4$.

TG = curba de analiză termogravimetrică ;
DTG = derivata curbei de analiză termogravimetrică ; DTA = curba de analiză termică diferențială ; T = temperatura.

la 50°. Între 70—120° suferă o descompunere bruscă, care are loc cu absorbție de căldură. Peste 840° greutatea se menține constantă, întreg complexul fiind transformat în ZnO.

Complexul $[\text{Zn}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrS})_2]\text{SO}_4$ este stabil la încălzire pînă la 270° (fig. 6). Între 270—540° urmează o descompunere lentă, care are loc cu absorbție de căldură, iar între 580—600° ea este mai accentuată. Curba analizei termice diferențiale indică în acest interval un proces exoterm. Peste 760° greutatea rămîne constantă.

Din studiul curbei termogravimetrice a complexului $[\text{Cd}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{S})_2]\text{SO}_4$ (fig. 7) se observă că descompunerea începe la 280° și decurge brusc pînă la 370°, apoi lent pînă la 420°. Între 520—580° are loc o descompunere bruscă, urmează apoi o descompunere continuă pînă la 900°, cînd greutatea rămîne constantă și tot complexul este trecut în CdO.

Curba termogravimetrică a complexului $[\text{Cd}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{ClS})_2]\text{SO}_4$ (fig. 8) indică o descompunere a produsului, începînd de la 280° pînă la 460° ce are loc cu absorbție de căldură. Între 540° și 580° se petrece o descompunere bruscă, un proces exoterm, după cum indică curba analizei termice diferențiale. Urmează apoi o descompunere continuă, cu absorbție de căldură pînă la 900°, cînd greutatea rămîne constantă.

În cazul complexului $[\text{Cd}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrS})_2]\text{SO}_4$, curba termogravimetrică (fig. 9) indică o descompunere a produsului începînd de la 300°. Între 520—580° are loc o descompunere bruscă indicată în curba analizei termice diferențiale ca un proces exoterm. Urmează apoi o descompunere continuă pînă la 900°, cînd greutatea rămîne constantă.

Din analiza comparativă a datelor obținute, se observă că stabilitatea termică a complexelor este superioară hidrazidelor folosite ca liganzi.

Pierderea de masă determinată din termograme coincide cu cea calculată stoechiometric.

CONCLUZII

Compușii obținuți sînt stabili în aer și la temperatura ordinară. La încălzire, ei se descompun la temperaturi variabile, după cum rezultă din studiul termogravimetric efectuat.

Termogramele respective arată că complexii studiați au o stabilitate termică superioară liganzilor corespunzători, reflectată prin creșterea temperaturii inițiale și finale de descompunere. Se pare că la această comportare contribuie și efectul inductiv (-I) al substituenților din poziția para a fenilului, care are drept consecință creșterea densității de electroni în jurul atomului de azot al grupei $-NH_2$ terminale. Variația nucleofiliei atomului de azot fiind direct proporțională cu bazicitatea funcției hidrazină ($-NH-NH_2$), putem presupune că acest efect poate fi direct corelat cu capacitatea complexantă a acestor compuși față de diverși ioni metalici.

Rezultatele cercetărilor întreprinse pînă în prezent asupra acestui subiect ne indică o variație a capacității complexante a acestor compuși, proporțională cu modificarea nucleofiliei grupei $-NH_2$ terminală, care se materializează în diferența netă a rapidității cu care se formează complexii respectivi. Diferențele în vitezele de formare a acestor complexi sînt dependente de natura substituentului introdus în poziția para a nucleului aromatic și variază în ordinea :



Hidrazida substituită cu clor are capacitatea de complexare cea mai accentuată.

BIBLIOGRAFIE

1. GEORGESCU G., MAVRODIN AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1974, nr. 6, pag. 362.

Articol intrat în redacție la 18.I.1974.

Indicele de clasificare : 615.724.8 INH

SUMMARY

Gabriela Georgescu — STUDY OF SOME NEW DIPHENYL-SULPHONYL-HYDRAZIDE COMPLEXES WITH A POTENTIAL PHARMACODYNAMIC ACTIVITY. NOTE II. THERMOGRAVIMETRIC AND THERMODIFFERENTIAL ANALYSIS OF THE STABILITY OF THE COMPLEXES

A study was carried out on the behaviour to heating of the complexes formed by some diphenyl-sulphonyl-hydrazides, having a tuberculostatic action, with various metallic ions.

Thermal stability was followed up thermogravimetrically by treatment of the TG, DTA and DTG curves, in comparison with the corresponding ligands.

The thermograms obtained showed that the complexes studied have a superior thermal stability to the ligands, reflected by increase in the initial and final break down temperature.

This behaviour also appears to contribute to the inductive effect (-I) of the substituents in the para position of phenyl, leading to an increase in the density of the electrons around the terminal nitrogen atom of the hydrazine group ($-NH-NH_2$), probably influencing in this sense the metal ion-ligand interactions.

РЕЗЮМЕ

Чабриела Джорджисеску — ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ДИФЕНИЛ-СУЛЬФОНИЛ-ГИДРАЗИДОВ ОБЛАДАЮЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ФАРМАКО-ДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ II. ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ И ТЕРМОДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТАБИЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСОВ

Автор исследовала результаты подогревания комплексных соединений, образуемых некоторыми, обладающими туберкулостатическим действием, дифенил-сульфонил-гидразидами с различными металлическими йодами.

Термическая стабильность исследовалась при помощи термогравиметрического метода трактовкой кривых ТГ, ДТА и ДТГ — по сравнению с соответствующими лигандами.

Полученные термограммы указывают, что исследованные комплексы обладают термической стабильностью, превращающей стабильность лигандов, что проявляется повышением начальной и конечной температуры разложения.

По-видимому, этим результатам содействует также индуктивный эффект (—I) заместителей положения „пара“ фенила, в результате чего повышается плотность электронов вокруг терминального атома азота гидразиновой группы (—NH—NH₂) что вероятно влияет в том же направлении на взаимные реакции металл-ион-лиганд).

P. kablikianus Tausch

Acțiunea asupra musculaturii netede intestinale

Aura Cicotti

Disciplina de farmacodinamie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Specia Petasites kablikianus Tausch, este foarte larg răspândită în R. S. România. Această specie nu a format obiectul unor cercetări farmacologice și nu a fost valorificată pentru terapeutică, nici în țara noastră și nici peste hotare.

Autoarea demonstrează că extractul de P. kablikianus are acțiune spasmolitică asupra contractiilor maxime ale duodenului izolat de iepure indus prin Ba^{+2} , reduce tonusul normal al musculaturii netede a duodenului izolat de iepure, dar influențează puțin peristaltismul intestinal normal. In vivo la șoarece, extractul de Petasites are acțiune antispastică, dar acțiunea antiperistaltică nu este semnificativă.

Pe harta răspândirii speciilor genului *Petasites* în Europa (4), *P. kablikianus Tausch* se găsește aproape în exclusivitate pe teritoriul României. Considerăm deci că studierea acestei specii pentru valorificare în terapeutică este o problemă, în primul rând, a cercetătorilor români.

Inițial am testat acțiunea antispastică *in vitro*, a unui extract din *P. kablikianus*, față de contractiile induse prin Ba^{+2} , acetilcolină și histamină, asupra duodenului, jejunului de șobolan și ileonului de cobai.

Rezultatele obținute au demonstrat că specia *P. kablikianus Tausch* are proprietăți antispastice de aceeași valoare cu specia *P. hybridus* (L.) valorificată deja în terapeutică în unele țări din Europa.

Pe baza acestor rezultate pozitive, am continuat *screening*-ul farmacodinamic asupra aceluiași extract obținut din partea subterană a speciei *P. kablikianus Tausch*.

METODE

1. Acțiunea spasmolitică pe duoden izolat de iepure

Experimentul a fost efectuat după tehnica Brock, Geks și Lorenz (1).

Spasmul persistent a fost produs cu o concentrație de 400 μg $BaCl_2$ /ml baie. Acțiunea spasmolitică a fost observată timp de 3 minute. Dozele de

extract și de papaverină testate au fost 6 și respectiv 11 $\mu\text{g/ml}$ baie. Dizolvanții utilizați au fost D.M.S.O. pentru extract și apa pentru papaverină.

2. Acțiunea asupra tonusului și peristaltismului normal al duodenului izolat de iepure

Am utilizat tehnica indicată mai sus.

3. Acțiunea asupra peristaltismului normal in vivo la șoarece

Am experimentat pe șoareci albi de ambele sexe, ținuți la post 24 de ore. Animalele au fost repartizate în 4 loturi și au fost tratate oral, prin gavaj, conform indicațiilor din tabelul I. Volumul administrat a fost la toate loturile 0,1 ml/10 gramcorp. După o perioadă de latență de 30 minute, șoarecii din toate loturile au primit, prin gavaj, câte 0,1 ml/10 gramcorp suspensie apoasă de cărbune 50% cu 20% gumă arabică. 20 de minute mai

Tabelul I

Efectul asupra tranzitului intestinal normal, la șoarece

Latenta Compusul sau extractul	30 de minute				
	H ₂ O.	Papaverină *	Gumă arabică **	Extract din <i>P. kablikianus</i> ***	
Doza/kilocorp — oral	10 ml	6 mg	10 ml	6 mg	12 mg
Lungimea intestinului cu C/lungimea totală a intestinului subțire (media %)	60,1	49,6	53,1	55,1	56,1
e	2,4	4,0			
p		<0,05			
Modificarea progresiunii suspensiei de C, față de lotul de control (%)		-17,4%		+3,7%	+5,8%

* Soluție în H₂O.

** Suspensie 0,1% în H₂O.

*** Suspensie în H₂O cu 0,1% gumă arabică.

târziu animalele au fost sacrificate (CHCl₃), s-a excizat intestinul subțire și s-a măsurat atât lungimea conținând cărbune, cât și lungimea totală a intestinului subțire. Lungimea de intestin conținând cărbune, exprimată în procente din lungimea totală a intestinului subțire, a fost considerată unitate de măsură a peristaltismului (2).

4. Acțiunea antispastică in vivo la șoarece

Am utilizat două modele experimentale: primul model experimental folosit este cel descris la punctul 3, cu deosebire că, în scopul accelerării tranzitului intestinal, s-a administrat 0,1 ml suspensie apoasă de cărbune 50% cu un conținut de 30% $MgSO_4$ (2).

Loturile de șoareci și dozele administrate sînt redată în tabelul II.

Tabelul II

Efectul asupra tranzitului intestinal stimulat prin $MgSO_4$

Latenta	30 de minute				
	H ₂ O	Papaverină *	Gumă arabică **	Extract din <i>P. kablikianus</i> ***	
Doza/kilocorp — oral	10 ml	6 mg	10 ml	6 mg	12 mg
Lungimea intestinului cu C/lungimea totală a intestinului subțire (media %)	71,8	59,2	77,9	66,6	60,4
e	5,0	3,1	3,0	2,4	4,9
p		<0,05		<0,02	<0,02
Modificarea progresiunii suspensiei de C, față de lotul de control (%)		-17,6 %		-14,5 %	-22,4 %

* Soluție în H₂O.

** Suspensie 0,1% în H₂O.

*** Suspensie în H₂O cu 0,1% gumă arabică.

A doua tehnică a fost orientată după metoda Janssen-Jageneau (5), bazată pe criteriul „tot sau nimic”. Am lucrat pe șoareci albi, ținuti la post 24 de ore, repartizați în 3 loturi și tratați conform indicațiilor din tabelul III. Volumul administrat oral, prin gavaj, a fost pentru toate loturile 0,1 ml/10 gramcorp. După o latență de 90 de minute, animalele din toate loturile au primit prin gavaj cîte 0,3 ml suspensie apoasă de cărbune 50% cu 30% $MgSO_4$. Două ore mai tîrziu, animalele au fost sacrificate ($CHCl_3$) și s-a excizat intestinul de la pilor la anus. Pentru fiecare lot au fost numărate animalele cu cecumul negru (cărbune).

Tabelul III

Efect asupra tranzitului intestinal stimulat prin $MgSO_4$ (Metoda Janssen-Jageneau)

Latenta	90 de minute		
	Ulei	Papaverină *	Extract din <i>P. kablikianus</i> *
Doza/kilocorp — oral	10 ml	6 mg	12 mg
Nr. de animale lucrate	8	8	8
Nr. de animale cu cecumul negru	5	3	1
(% din animalele lucrate)	62,5 %	37,5 %	12,5 %
Inhibiție } lotul de control		25 %	50 %
(%) față de } papaverină			25 %

* Soluție în ulei de floarea soarelui

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Acțiunea spasmolitică pe duoden izolat de iepure

Extractul de *P. kablikianus* în concentrație de 11 $\mu\text{g/ml}$ baie a produs un efect spasmolitic de intensitatea celui produs de 6 μg papaverină/ml baie (fig. 1). Aceste doze corespund respectiv DE_{50} antispastice determinate de noi pe duoden izolat de șobolan. Deci raportul de eficacitate între extractul de *P. kablikianus* și papaverină, găsit de noi pe duodenul de șobolan, este valabil și pentru duodenul de iepure.

2. Acțiunea asupra tonusului și peristaltismului normal al duodenului izolat de iepure

Extractul de *P. kablikianus* și papaverina au produs un efect de scădere a tonusului musculaturii netede duodenale, de aceeași intensitate, la aceeași concentrație de 11 $\mu\text{g/ml}$ baie (fig. 2).

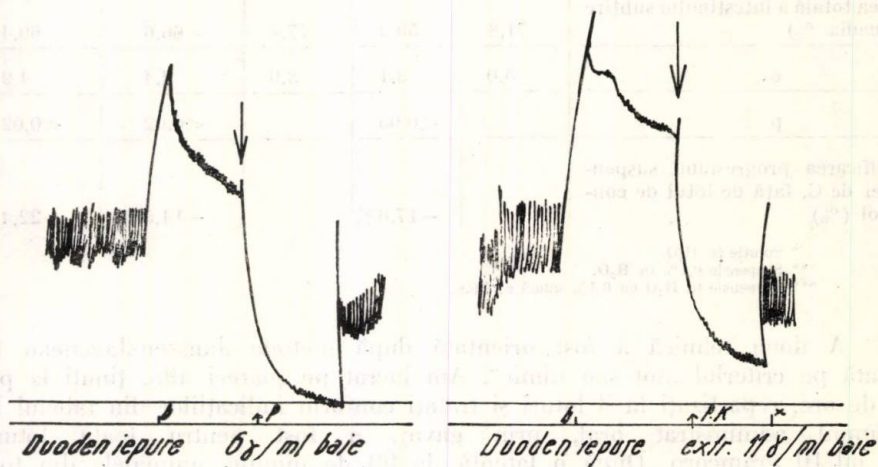


Fig. 1. — Acțiunea spasmolitică asupra contracțiilor duodenului izolat de iepure, induse prin Ba^{+2} . P = papaverină ; PK = extract. *P. kablikianus*.

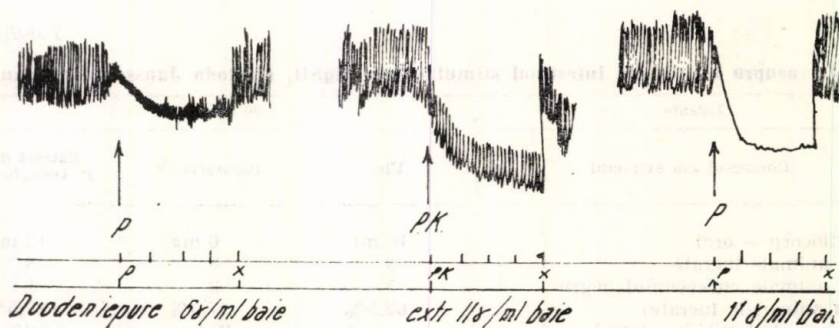


Fig. 2. — Acțiunea asupra tonusului și peristaltismului normal al duodenului izolat de iepure. P = papaverină ; PK = extract *P. kablikianus*.

Extractul de *P. kablikianus* a influențat puțin peristaltismul intestinal normal, în comparație cu papaverina. La concentrația de 11 $\mu\text{g/ml}$ baie, extractul de *P. kablikianus* a redus la jumătate amplitudinea mișcărilor peristaltice ale duodenului de iepure, în timp ce papaverina, la aceeași concentrație, a inhibat aproape complet mișcările peristaltice. Chiar la o concentrație de 6 $\mu\text{g/ml}$ baie, papaverina a deprimat intens peristaltismul intestinal normal (fig. 2).

Din testările noastre rezultă că acțiunea antispastică a extractului de *Petasites* se datorește mai mult scăderii tonusului musculaturii netede și mai puțin deprimării peristaltismului, în timp ce acțiunea antispastică a papaverinei vizează, în aceeași măsură, tonusul și peristaltismul.

3. Acțiunea asupra peristaltismului normal in vivo la șoarece

Rezultatele sînt prezentate în tabelul I.

Papaverina administrată oral, în doză de 6 mg/kilocorp, a redus tranzitul normal la șoarece cu 17,4%. Efectul este semnificativ statistic ($p < 0,05$).

Extractul din *P. kablikianus*, la dozele orale de 6 și 12 mg/kilocorp, nu a influențat semnificativ tranzitul intestinal normal la șoarece.

Rezultatele acestui test efectuat *in vivo*, la șoarece, confirmă observațiile experimentului *in vivo*, pe duoden de iepure (pct. 2).

4. Acțiunea antispastică in vivo la șoarece

Rezultatele sînt prezentate în tabelele II și III.

Extractul de *P. kablikianus* administrat la șoarece, oral, în dozele de 6 și 12 mg/kilocorp, a redus tranzitul intestinal accelerat prin sulfat de magneziu, cu 14,5% și respectiv 22,4%. Papaverina, în doze de 6 mg/kilocorp, a determinat o reducere de 17,6%.

Toate reducerile au fost semnificative statistic ($p < 0,05$ și $p < 0,02$).

Se observă că, la doze egale, acțiunea antispastică a papaverinei, determinată la șoarece *in vivo*, este puțin mai intensă decît cea a extractului de *Petasites* (cu 3,1%). În schimb, la dozele de 12 mg extract/kilocorp și 6 mg papaverină/kilocorp, corespunzătoare DE_{50} antispastice stabilite de noi *in vitro* pe duoden de șobolan, este mai intens efectul antispastic al extractului de *Petasites* (cu 4,8%).

Această constatare este confirmată și de rezultatele obținute, utilizînd modul experimental Janssen-Jageneau (tabelul III).

Inhibiția tranzitului intestinal, stimulat prin sulfat de magneziu, produsă de extractul de *Petasites* (12 mg/kilocorp) a fost dublă față de cea dată de papaverină (6 mg/kilocorp).

CONCLUZII

Extractul de *P. kablikianus* are acțiune spasmolitică asupra contracțiilor maxime ale duodenului izolat de iepure induse prin Ba^{+2} și acțiune antispastică *in vivo* la șoarece.

Extractul de *P. kablikianus* reduce tonusul normal al musculaturii netede a duodenului izolat de iepure, dar influențează puțin peristaltismul intestinal normal, în comparație cu papaverina. De asemenea, *in vivo* la șoarece, extractul de *Petasites* nu are acțiune antiperistaltică semnificativă.

Acțiunea redusă a extractului de *Petasites* asupra peristaltismului intestinal normal reprezintă un avantaj, garantînd absența efectului secundar constipant, pe care îl prezintă majoritatea antispasticelor cunoscute.

BIBLIOGRAFIE

1. BROCK N., GEKS J., LORENZ D. — *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1952, 215, 492.
2. DOBRESCU D. — *Lucrări practice de farmacodinamie*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967, 261.
3. *** — *Flora R.P.R.*, Ed. Acad. R.P.R., 1964, IX, 154.
4. NOVOTNY L., TOMAN J., HEROUT V. — *Terpenoids of the P. paradoxus and P. kablikianus*, *Phytochemistry*, 1968, 7, 1349.
5. TURNER R. A. — *Screening methods in pharmacology*, Academic Press, New York-London, 1965, I, 142.

Articol intrat în redacție la : 8.IV.1975.

Indicele de clasificare : 615.32. *Petasites kablikianus*

SUMMARY

Aura Cicotti — P. KABLIKIANUS TAUSCH. ACTION ON THE SMOOTH INTESTINAL MUSCULATURE

The *Petasites kablikianus* Tausch species is wide spread in Romania. No pharmacologic investigations have been carried out on this species nor has it been used therapeutical purposes in any country.

The *P. kablikianus* extract was demonstrated to have a spasmolytic action on maximum contractions of the isolated rabbit duodenum, induced by Ba^{+2} , to reduce the normal tonus of the isolated rabbit duodenal smooth musculature, but to influence to a lesser extent the peristalsism of the normal intestine. *In vivo*, in the mouse *Petasites* extract has an antispastic action ; its antiperistaltic action is not however significant.

РЕЗЮМЕ

Аура Чикотти — Р. КАВЛИКИАНУС ТАУСХ. ДЕЙСТВИЕ НА ГЛАДКУЮ МУСКУЛАТУРУ КИШЕЧНИКА

Растение вида *Petasites kablikianus* Tausch весьма широко распространено в Социалистической Республике Румынии. Этот вид еще не был предметом фармакологических исследований и не был использован в терапевтических целях как у нас в стране, так и за рубежом.

Автор указывает, что вытяжка из *P. kablikianus* обладает спазмолитическим действием на максимальные сокращения изолированной двенадцатиперстной кишки кролика при действии Ba^{2+} , снижает нормальный тонус гладкой мускулатуры двенадцатиперстной кишки кролика, но мало влияет на перистальтику нормального кишечника.

У мышей *in vivo* вытяжка из *Petasites kablikianus* обладает антиспастическим действием, но противоперистальтическое её действие является незначительным.

Studiul analitic al unor produși gliceridici indigeni, în vederea utilizării lor ca baze de unguent (Nota a II-a)

Petra Ban, Maria Mihăilescu

Laboratorul de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

În cadrul studiului analitic al unor produși gliceridici de semisinteză indigeni propuși ca baze de unguent, a fost efectuată o analiză cromatografică în strat subțire a acestor substanțe.

Metoda pune în evidență componența de amestec de mono-, di- și trigliceride a produșilor indigeni și, în același timp, permite diferențierea lor de alți excipienți grași sau gliceridici complecși.

Prin folosirea indicatorilor de fluorescență se evită descompunerea substanțelor izolate, făcând astfel posibil studiul lor, în continuare, prin cromatografie în fază gazoasă și analiză spectrală.

Apariția în producția industrială indigenă a unor produși gliceridici de semisinteză a generat ideea utilizării lor ca substanțe auxiliare farmaceutice.

Gliceridele de semisinteză, excipienți moderni, cu perspective largi în tehnica farmaceutică industrială și de receptură, constituie tema a numeroase lucrări referitoare la procedeul tehnologic de preparare, utilizare și control fizico-chimic (1, 2).

Controlul calitativ și cantitativ al acestor substanțe se efectuează conform metodelor de analiză prevăzute în farmacopei sau normele de calitate ale produselor.

Pe lângă metodele curențe de analiză a excipienților gliceridici, literatura prevede și cromatografia în strat subțire și pe coloană, care permite separarea componentelor mono-, di- și trigliceridice, cu tehnici bazate în special pe reacțiile de culoare, pe care gliceridele le dau la tratare cu reactivi specifici (3, 4).

Întrucât normele interne ale produșilor gliceridici indigeni nu prevăd analiza cromatografică, am considerat util studiul lor prin această metodă, pentru a pune în evidență structura lor și a le diferenția de alți excipienți grași sau de excipienți gliceridici complecși (hidrocarburi, respectiv asocieri cu agenți emulsionanți neionici, polioxietilenglicoli etc.).

În acest scop, am aplicat o metodă cromatografică în strat subțire (5), care prezintă avantajul că revelarea spoturilor folosește indicatori de fluorescență, evitându-se astfel descompunerea substanțelor separate pe cromatoplacă prin tratare cu reactivii substanțelor separate pe cromatoplacă prin tratare cu reactivii de colorare, fapt care ne-a folosit pentru studiul lor în continuare.

Au fost luate în studiu următoarele produse indigene: Sonit și Plancol — uleiuri vegetale neutralizate, purificate și hidrogenate —, Emulgatorul

pe bază de monogliceride — produs pe interesterificare a unor uleiuri vegetale hidrogenate —, iar ca substanță de referință din import am folosit *Massa Estarinum*, produs obținut prin interesterificarea uleiurilor de palmieri, hidrogenate.

TEHNICA DE LUCRU

Am aplicat cromatografia în strat subțire de silicagel H.F. 254 și 366 Merck de 0,35 mm grosime, activate la 110° , timp de o oră.

Substanțele luate în studiu au fost aduse în soluție în concentrație de 10% într-un amestec de cloroform-metanol (2:1), din care s-au depus câte 0,1 ml (~ 10 mg substanță), la 1,5 cm de marginea inferioară a plăcii, sub formă liniară de 1,5 cm lungime. Pentru a evita suprapunerea spoturilor, placa a fost divizată în zone largi de 2 cm. Pentru exactitatea stabilirii R_f -urilor și reproductibilitatea metodei, am utilizat ca substanță de referință un colorant test (amestec Kamag nr. 1 și nr. 2).

Developarea s-a efectuat pe cale ascendentă, folosind ca solvenți următoarele sisteme:

- 1) Eter de petrol 70 părți/eter etilic 30 părți.
- 2) Eter de petrol 30 părți/eter etilic 70 părți.
- 3) Eter etilic 100 părți.

După depunerea probelor, pentru o primă migrare s-a folosit ca eluant sistemul 1. Timpul de migrare a fost de 35 de minute. După uscare la temperatura camerei, plăcile au fost examinate în lumina U.V. la 366 nm. Spoturile obținute s-au evidențiat printr-o fluorescență vie, pe un fond violet închis. Mărimea spoturilor și intensitatea fluorescenței au fost dependente de cantitatea componentelor izolate pe cromatoplacă din produsele studiate. Valorile R_x ale spoturilor au fost stabilite față de spotul roșu al colorantului test.

După cum reiese din fig. 1, cu toată diversitatea originilor substanțelor analizate, la toate determinările s-au regăsit aceleași trei grupuri de spoturi:

- primul, foarte apropiat de linia de start, cu $R'_x = 0,2$; literatura de specialitate îl atribuie prezenței monogliceridelor;
- al doilea, cu $R''_x = 1,68$ este format din digliceride;
- al treilea, cu $R'''_x = 3,7$ corespunde la trigliceride (identificarea di- și trigliceridelor a fost, de asemenea, conformă cu datele metodei aplicate asupra gliceridelor de semisinteză din import).

Separarea gliceridelor cu sisteme de solvenți 1, 2 și 3

1) Colorant test; 2) Sonit; 3) Planctol; 4) Emulgator pe bază de monogliceride; 5) *Massa Estarinum B*.

Pentru o separare mai avansată a mono- și digliceridelor s-a procedat în felul următor: sub spotul trigliceridelor s-a trasat un reper, iar placa a fost introdusă într-o cuvă care conținea solventul 2 și s-a lăsat să migreze pînă la reper. Migrarea a durat 20 de minute, după care placa a fost uscată la aer și examinată în lumina U.V. la 366 nm.

Rezultatele (fig. 2) evidențiază două grupuri de spoturi: primul cu $R'_x = 0,64$ corespunde monogliceridelor, iar al doilea cu $R''_x = 1,7$ corespunde digliceridelor net fracționate (pentru unitatea interpretării, R_x -urile sînt calculate tot prin raport cu linia de front a solventului 1, ținînd însă cont de migrarea colorantului test în solventul respectiv).

În continuare, s-a trasat un reper sub grupul de digliceride și s-a introdus placa într-o cuvă, conținînd solventul 3. După migrare pînă la reper

(10 minute), placa a fost extrasă din cuvă și uscată la aer. Printr-un ultim examen în lumina U.V. s-a remarcat separarea fracționată a monogliceridelor, după natura lor chimică, specifică substanțelor studiate, cu $R_x = 0,72$ (fig. 3).

Monogliceridele separate din Sonit și Planctol dau spoturi înguste și prezintă o fluorescență slabă, spre deosebire de cele ce s-au separat din

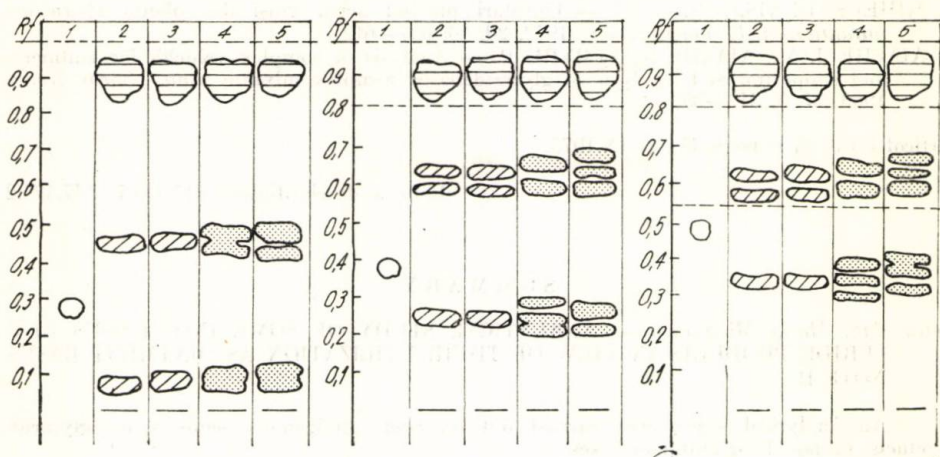


Fig. 1. — Separarea gliceridelor cu sisteme de solvenți 1, 2 și 3.

- 1) Colorant test.
- 2) Sonit.
- 3) Planctol.
- 4) Emulgator pe bază de monogliceride.
- 5) Massa Estarinum B.

gliceride interesterificate — Emulgatorul și *Massa Estarinum*, care dau spoturi intense, cu fluorescență puternică și care, prin schimbarea sistemelor de solvenți, separă în două sau chiar trei spoturi, fapt ce se datorește naturii chimice diferite a acizilor grași, constituenți ai monogliceridelor respective. Acesta explică proprietățile emulsionante ale gliceridelor interesterificate, care conțin cantități mari de monogliceride.

CONCLUZII

1. Metoda cromatografică aplicată a relevat structura produșilor gliceridici de semisinteză indigeni și anume, componența lor în amestec de mono-, di- și trigliceride. De prezența în special a monoesterilor depinde comportarea excipienților gliceridici în diferite condiții de utilizare, în special ca baze de unguente, datorită proprietăților emulsionante ale acestor esteri.

2. Prin studiul cromatografic al gliceridelor se poate diferenția calitativ această clasă de substanțe de alți excipienți grași sau de excipienți complecși.

3. Folosirea indicatorilor de fluorescență pentru revelarea spoturilor permite ca mono-, di- și trigliceridele separate cromatografic să poată fi recuperate de pe cromatoplacă și studiate prin cromatografie în fază gazoasă și analiză spectrală.

BIBLIOGRAFIE

1. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Substanțe auxiliare farmaceutice, Ed. medicală, București, 1969, 31, 278.
2. KELLEY T. F. — Separation with dimensional T L C of all neutral lipid classes, *J. Chromatogr.*, 1966, 22, 2, 456—457.
3. ANKER L., SONERINI D. — Beitrag zur dünn-schichtchromatografischen Prüfung von Fetten Olen der Pharmakopöe, *Pharm. Acta Helv.*, 1962, 37 (5/6/7/8), 360—378.
4. MIHELE DENISA, ILIE O. — Cercetări privind acizii grași din planta *Heiracium aurantiorum*, *Farmacia (Buc.)*, 1972, 20, 10, 607—612.
5. AIACHE J. M., AIACHE S., FEBVRE P. — Analysis of complex vehicles for cintments and suppositories I Analysis of glyceridebased complex mixture, *Ann. pharm. franc.*, 1969, 27, 5, 342—352.

Articol intrat în redacție la : 19.IX.1975.

Indicele de clasificare : 615.415.7 : 547.426.2

SUMMARY

Petra Ban, Maria Mihăilescu — ANALYTICAL STUDY OF SOME INDIGENOUS GLYCERIDE PRODUCTS IN VIEW OF THEIR UTILIZATION AS OINTMENT BASES. NOTE II

An analytical study was carried out on some indigenous semisynthetic glyceride products, proposed for ointment bases.

This layer chromatography showed the products to be composed of mono-di- and triglycerides, and permitted their differentiation from other fatty excipients or complex glyceride excipients.

Using fluorescence indicators, break down of the isolated substances could be made evident, thus making it possible to continue their study in the gaseous phase by chromatography and spectral analysis.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Марин Михăилеску — АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕСТНЫХ ГЛИЦЕРИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В ЦЕЛЯХ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВАНИЙ ДЛЯ МАЗЕЙ. СООБЩЕНИЕ II

В рамках аналитического исследования некоторых полу-синтетических местных глицеридных производных в целях их использования в качестве оснований для мазей, авторы при помощи тонкослойного хроматографического метода исследовали соответствующие препараты.

При помощи этого метода был установлен состав смеси, состоящей из моно-ди и 3-глицеридов местного происхождения и в то же время этот метод позволил их дифференцировать от других жирных или комплексных глицеридных веществ.

Пользуясь индикаторами флуоресценции, можно избежать разложения выделенных препаратов, создавая таким образом возможность их изучения при помощи хроматографии в газовой фазе и опри помощи спектрального анализа.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования	Стр.
И. Чулей, Денис Михеле, В. Илне — <i>Химическое исследование липофильной фракции растений <i>Ipula uliginosa</i> Sbth.</i>	65
В. Ариешан, Елена Киндриш, Дойна Киран, Зенаида Кожокару — <i>Исследование некоторых синтетических антитрихомонадных препаратов (N-замещенные амиды 2,5-дигидрооксибензойной кислоты)</i>	71
И. Греку, М. Божицэ — <i>Анионовые комплексы Cd (II) и их применение при количественном определении гуанетидина</i>	77
Д. Оцеляну, Мария-Агнесс Димитриу — <i>Синтез некоторых производных тиомочевины с 1,3,4-тиадиазолом, возможно обладающих динамической активностью</i>	83
Т. Гоинэ, Шт. Робай, Анджелика Родяну — <i>Использование ионоселективных электродов мембран (EMIS) при количественном определении лекарственных препаратов</i>	89
В. Строеску, А. Гранич, Михаела Константииниде — <i>Экспериментальное исследование дифталона — нового нестероидного противовоспалительного препарата</i>	95
Теодора Станчу — <i>К вопросу денситометрического количественного определения стероидных гормонов</i>	103
Н. Попеску, Юлиана Цугуй — <i>Аминокислоты содержащиеся в плодах <i>Cornu dogmat sativum</i> L.</i>	107
Габриела Джорджеску — <i>Исследование некоторых новых комплексов дифенилсульфонил-гидразидов, обладающих потенциальным фармако-динамическим действием. Сообщение II. Термогравиметрический и термодифференциальный анализ стабильности комплексов</i>	113
Аура Чикотти — <i>P. Kablikianus Tausch</i> действие на гладкую мускулатуру кишечника	119
Петра Бан, Мария Михэилеску — <i>Аналитическое исследование некоторых местных глицеридных производных для их использования в качестве оснований масел. Сообщение II</i>	125

Рецензии

Рефераты

Lucrări originale — Cercetări experimentale

Pag.

I. Ciulei, Denisa Mihele, V. Ilie — Studiul chimic al fracțiunii lipofile din <i>Inula uliginosa</i> Sbth.	65
V. Arieșan, Elena Chindriș, Doina Ghiran, Zenaida Cojocaru — Cercetări asupra unor antitricomonazice de sinteză (Amide N-substituite ale acidului 2,5-dihidroxibenzoic)	71
I. Grecu, M. Bojiță — Complecși anionici ai Cd (II) cu aplicații la studiul determinării guanetidinei	77
D. Oțleanu, Maria Agnes Dimitriu — Sinteza unor derivați ai tioureei cu 1, 3, 4-tiadiazolul, cu eventuală activitate farmacodinamică	83
T. Goina, Șt. Hobai, Angelica Rodeanu — Utilizarea electrozilor membrane ion-selective (EMIS) la dozarea medicamentelor	89
V. Stroescu, Al. Granici, Michaela Constantinidi — Cercetări experimentale privind diftalona, un nou antiinflamator nesteroidian	95
Teodora Stanciu — Considerații la studiul dozării densitometrice a hormonilor steroizi	103
H. Popescu, Iuliana Țugui — Aminoacizii din fructele de <i>Corandrum sativum</i> . L.	107
Gabriela Georgescu — Cercetări asupra unor complecși ai difenil-sulfonil-hidrazidelor cu activitate farmacodinamică potențială. Nota a II-a. Analiza termogravimetrică și termodiferențială a stabilității complecșilor	113
Aura Ciocoti — P. kablikianus Tausch. Acțiunea asupra musculaturii netede intestinale	119
Petra Ban, Maria Mihăilescu — Studiul analitic al unor produși gliceridici indigeni, în vederea utilizării lor ca baze de unguent. Nota a II-a	125

Recenzie

Referate

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. Nr. 137/5602/1975“

EDITURA MEDICALĂ

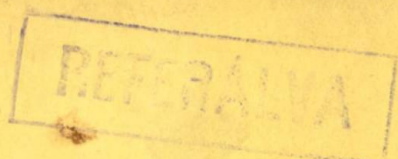


I. P. Informația — c. 1084

41.500

Lei 6

E 2159
68



UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil adjunct :

Redactor responsabil :

Secretari responsabili de redacție :

prof. D. GR. CONSTANTINESCU

prof. V. STĂNESCU

farm. VASILICA ANTONESCU

conf. ST. TĂMAȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, conf. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELIANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1976

CONTENTS

	<u>Page</u>
Original Works. Experimental Investigations	
D. OŃeleanu, Maria Agnes Dimitriu — <i>Contributions to the Study of the Spectra of Some New 1, 3, 4-Thiadiazol Derivatives in Infra- Red Light. Note I</i>	129
V. Stănescu, Marieta Beaca — <i>Rheologic Characterization of Some Paraffin Oil Gels Obtained from Raw Indigenous Materials</i>	137
Aneta VerbuŃă, Maria Cernea, Paula Dimitriu — <i>Comments on a New Excipient for Vaginal Capsules</i>	145
R. Vasiliev, Elena Sisman — <i>Spectrophotometric Determination in Ultraviolet Light of Some Drugs of the Benzopyran Group</i>	151
A. Ionică, Maria Alexandru, Margareta Pavel, Marcela Gheorghiu — <i>Cynara scolymus. Contributions to the Improvement of Its Content in Active Principles</i>	159
Pétra Ban, Teodora Stanciu — <i>Thin Layer Chromatography Used for Following up the Preservation of Ointments with Steroid Hormones</i>	167
Lucia Murgu, D. Dobrescu, Otilia Suciuc — <i>Experimental Investigations on the Absorption of Rutoside Administered in Different Forms</i>	173
Elena Sisman, R. Vasiliev, Margareta Mangu — <i>The Determination of Prochlorperazine and Levomepromazine in Non-Aqueous Medium</i>	179
Gabriela Georgescu — <i>Investigations on Some New Sulphonyl Hydrazide Complexes with a Potential Pharmacodynamic Activity. Note III. Spectrophotometric Study in Ultraviolet and Visible Light</i>	187

Reviews

R E V I S T Ă
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

1976

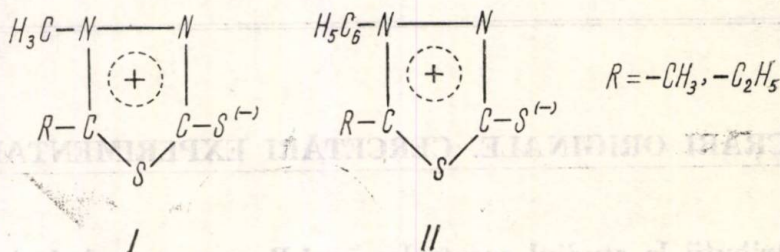
129

Prima descriere a spectrului în IR al nucleului 1,3,4-tiadiazolic aparține lui J. Goendeler (1); Bak și colab. (2, 3) au semnalat diferențe destul de mari față de spectrul descris de autorul mai sus citat.

Derivații tiadiazolici au mai fost studiați de Rao și Van-Katarghavan (4).

Aplicarea spectroscopiei în infraroșii în clasa 1,3,4-tiadiazolilor a adus o serie de contribuții la elucidarea unor probleme legate de structura moleculară, de tautomerie, de transformarea unor grupări funcționale ș.a.m.d.

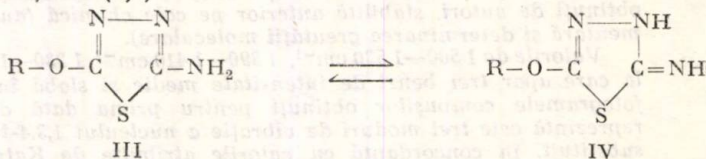
Astfel, Kier (5, 6), studiind compuși mezoionici de tipul I și II, constată că aceștia prezintă două benzi intense de absorbție în IR la $1\,050\text{ cm}^{-1}$ ($\nu(\text{C}=\text{S})$) și $1\,350\text{ cm}^{-1}$.



Poziția benzii tiocarbonilice de la $1\,050\text{ cm}^{-1}$ este deplasată la frecvențe mai joase, în comparație cu banda tiocarbonilică neperturbată ($1\,140 \pm 80\text{ cm}^{-1}$), ceea ce este în concordanță cu structura mezoionică a acestor compuși, unde există o separare intensă de sarcină a grupei tiocarbonilice (7).

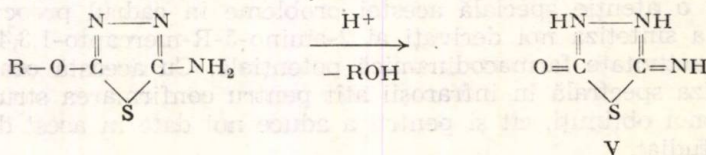
Banda de la $1\,350\text{ cm}^{-1}$ poate să ia naștere din rezonanța modurilor vibraționale variate ale scheletului heterociclic deficitar în electroni. Aceste structuri amintesc de cele ale sidnonelor.

2-amino-5-alcoksi-1,3,4-tiadiazolul se prezintă sub două forme tautomere, III și IV (8);

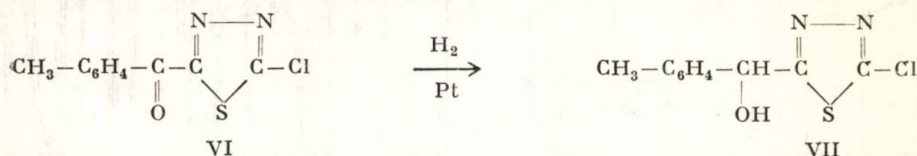


Spectrul compusului III, în stare solidă, are o bandă de absorbție între $1\,604$ și $1\,638\text{ cm}^{-1}$, corespunzând grupării amine primare ($-\text{NH}_2$) și o bandă de absorbție între $1\,500$ și $1\,507\text{ cm}^{-1}$, corespunzând vibrației $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ a nucleului 1,3,4-tiadiazolic. Este prezentă în spectru și banda grupării alcoksi, între $1\,250$ și $1\,263\text{ cm}^{-1}$. Se demonstrează pe această cale, cu o mare exactitate, existența structurii aminice a compusului III, în stare solidă.

Produsul de hidroliză al acestuia poate exista și sub formă iminică, V, în stare solidă, formă dovedită prin prezența benzii iminice $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ de la $1\,668\text{ cm}^{-1}$ și a carbonilului $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ la $1\,697\text{ cm}^{-1}$.



T. Bacchetti (9) folosește spectroscopia în IR pentru a identifica structura chimică a unui alcool secundar, VII, obținut prin reducerea catalitică a derivatului carbonilic, VI :



Din examinarea spectrului în IR a compusului rezultat din reacție, se observă dispariția benzii duble de la 1 615 la 1 640 cm^{-1} , corespunzătoare grupării carbonil și apariția unei benzi intense la 3 250 cm^{-1} , atribuită grupării $-\text{OH}$ a alcoolului secundar.

Spectrele IR dau indicații asupra structurii derivaților tiadiazolici, chiar și atunci când aceștia se află în unele combinații complexe cu metalele (10).

A. R. Katritzky (11), preluând datele lui Goerdeler, ajunge la o serie de concluzii care au constituit baza teoretică a cercetărilor noastre. Acest autor indică pentru vibrațiile de valență ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic, valorile de 1 514, 1 390 și 1 225 cm^{-1} .

Dat fiind aceste considerații, apare deosebit de important ca pentru orice produs nou sintetizat din clasa 1,3,4-tiadiazolului, unde cercetările în domeniul spectral sînt încă la început, ca pe lângă confirmarea structurii cu ajutorul spectroscopiei în IR, să se studieze în mod deosebit spectrele obținute în IR pentru acești derivați. De aceea, în această lucrare ne referim în special la analiza spectrală în IR a unor produși obținuți pentru prima dată de noi, cu scopul enunțat încă de la început de a aduce unele modeste contribuții la studiul spectrelor în IR ale unor noi derivați ai 1,3,4-tiadiazolului.

Se știe că pentru moleculele de complexitate a celor studiate, spectrele în infraroșii, singure, nu pot conduce la stabilirea formulei structurale a unei substanțe; identificarea benzilor de absorbție caracteristice unor particularități de structură permite doar confirmarea unei anumite structuri deduse cu ajutorul altor argumente (prin analiză chimică: microdozarea elementelor, determinarea greutății moleculare).

Ținem să subliniem că identificarea benzilor și atribuirea lor unor anumite particularități de structură au fost efectuate folosindu-se compararea rezultatelor pentru compuși cu structură variată progresiv. Rezultatele obținute pe această cale au confirmat structurile propuse de noi, ca urmare a metodelor chimice amintite.

Vom prezenta în cele ce urmează, la început, microfotografiile spectrelor în IR ale unora dintre compușii tiadiazolici considerați mai caracteristici din clasa 2,3-di-(p-toluensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor (12) (fig. 1, 2, 3), după care vom semnală sub formă de tabel (tabelul I) benzile de absorbție mai semnificative, completînd apoi acest capitol cu unele discuții asupra atribuirilor unor funcții existente în structura compușilor noștri.

Spectrele au fost înregistrate la un spectrofotometru U.R.10 „Karl Zeiss“ Jena în domeniul cuprins între 400 și 3 600 cm^{-1} , utilizînd tehnica pastilării în bromură de potasiu (1 mg substanță de cercetat la 300 mg bromură, tableta avînd o grosime de 3,5 mm).

În spectrele compușilor tiadiazolici substituiți, preparați de noi, se găsesc trei benzi de intensitate medie și slabă, cuprinse între 1 500

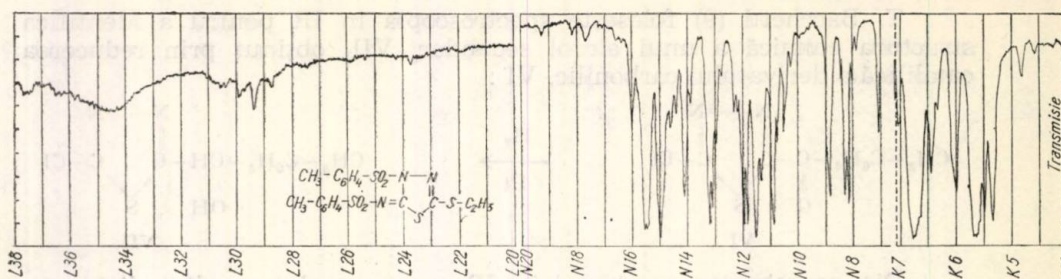


Fig. 1

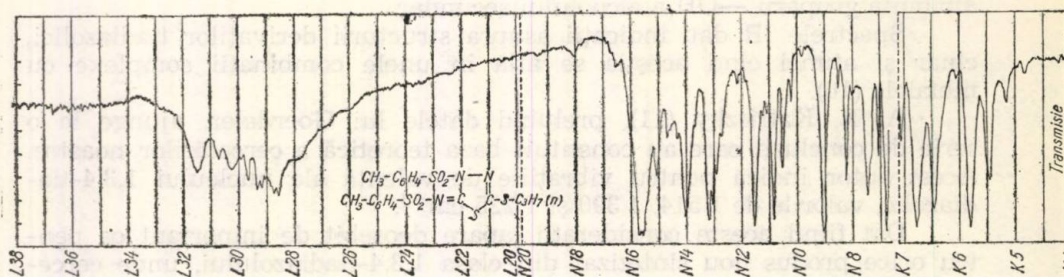


Fig. 2

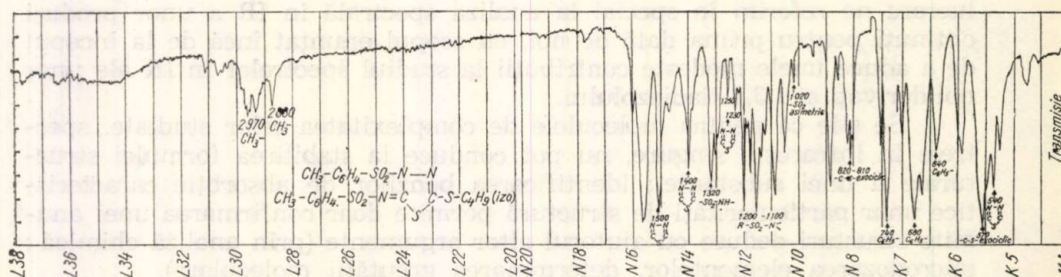


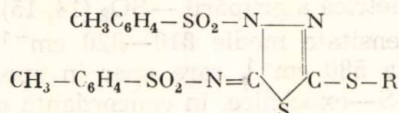
Fig. 3

și 1520 cm^{-1} , $1390\text{--}1410\text{ cm}^{-1}$ și 1230 și 1250 cm^{-1} , care în mod neîndoiește pot fi atribuite celor trei moduri de vibrație a nucleului, întrucât valorile maxime se deosebesc numai prin mici diferențe — datorită substituției — de valorile benzilor de absorbție ale nucleului ca atare (11). Mai mult, în spectrogramele noastre, banda intensă de la 550 cm^{-1} dovedește, de asemenea, structura tiadiazolică a compușilor noștri, deoarece ea a fost atribuită ca o vibrație caracteristică de deformare a nucleului 1,3,4-tiadiazolic (13).

Benzile intense cuprinse între 1500 și 1400 cm^{-1} care apar în spectrele noastre cu aceeași alură, prezentând scindări la 1330 cm^{-1} și marcând absorbția prin coturi pe ramurile benzii în jurul valorii de 1370 cm^{-1} , sînt datorite absorbției funcției sulfonamido, după cum este bine cunoscut în literatură (14).

Benzile destul de intense din regiunea $1100\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$, dintre care alegem pe cea mai caracteristică de la 1160 cm^{-1} , corespunzînd

Freevențele absorbției în IR caracteristice structurii 2,3-di-(p-toluensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor (cm^{-1})



R = -C ₂ H ₅ ³	R = -n ⁴ .C ₃ H ₇	R = -l ⁷ .C ₄ H ₉	Atribuirii
3 040 f.s.	3 150 s. 3 070 s.	3 150 s. 3 070 s. 3 050 s.	$\nu(\text{C}-\text{H})$
2 990 s.	3 025 s.	3 035 s.	$\nu(\text{C}-\text{H})$
2 935 s.	2 965 s.	2 962 s.	$\nu(\text{C}-\text{H})$
2 874 s.	2 935 s.	2 932 s.	$\nu(\text{C}-\text{H})$ simetric
	2 874 s.	2 875 s.	
1 600 m.		2 865 s.	$\nu(\text{C}-\text{H})$ antisimetric
1 552 i.	1 580 i.	1 600 m.	$\nu(\text{C}=\text{N})$ endociclic
1 547 i.	1 560 i.	1 562 i.	$\nu(\text{N}=\text{C}-\text{S}-)$
1 500 i.			
1 462 m.s.	1 510 i.m.	1 508 i.m.	$\nu(\text{heterociclu})$
1 440 m.s.	1 570 m.s.	1 470 s.	$\nu(\text{heterociclu})$
1 410 i.m.			
1 390 m.	1 410 i.m.	1 405 m.	$\nu(\text{heterociclu})$
1 321 i.		1 390 u.m.	$\nu(\text{CH}_3-\text{Ph})$
1 310 i.	1 321 i.	1 320 i.m.	$\nu(\text{S}-\text{O})$ simetric
1 296 m.	1 310 i.m.	1 306 m.	$\nu(\text{S}-\text{O})$ antisimetric
1 278 s.	1 292 m.	1 295 m.	$\delta(\text{C}-\text{H})$
1 230 m.	1 278 s.	1 250 s.	$\delta(\text{heterociclu})$
1 219 m.			
1 200 i.	1 220 s.	1 222 s.m.	$\delta(\text{heterociclu})$
1 188 i.		1 200 m.i.	$\nu(\text{C}-\text{H})$
1 155 i.		1 180 m.	
1 050 m.	1 160 i.	1 155 i.	$\nu(\text{SO}_2)$ simetric
1 025 s.	1 054 m.		
	1 022 m.s.	1 020 s.	$\nu(\text{SO}_2)$ antisimetric
	910 i.m.		
890 i.m.		890 i.m.	$\nu(\text{CH}_3-\text{Ph})$
845 s.	852 s.	861 s.	$\nu(\text{C}-\text{H})$
831 i.m.		830 m.	
820 i.m.	825 i.m.	819 m.	$\nu(\text{C}-\text{S})$ exociclic
805 s.	805 s.	810 m.	$\delta(\text{Ph substituit})$
	751 i.m.		$\delta(\text{Ph substituit})$
710 m.	710 m.	710 m.	$\delta(\text{Ph substituit})$
677 i.	680 i.	677 i.	$\nu(\text{S}-\text{Ph})$
665 u.i.		668 i.m.	
645 m.	647 m.i.		
634 s.		642 m.	
600 m.i.		597 m.	
			$\nu(\text{C}-\text{S})$ exociclic
566 i.	582 i.	560 i.	
550 i.	550 m.		$\delta(\text{heterociclic})$
535 i.		540 m.i.	
481 s.	482 s.	480 s.	

Legendă: f.i. = foarte intensă;
 l. = intensă;
 m. = medie;
 s. = slabă;
 f.s. = foarte slabă;
 u. = umăr;
 heterociclu = 1,3,4-tiadiazol.

vibrației simetrice, comună în toate spectrogramele compuşilor noştri, sînt, de asemenea, legate de vibrația grupării R-SO₂-N (14, 15). Semnalăm, de asemenea, benzile de intensitate slabă de la 1 020 cm⁻¹, reprezentînd vibrația asimetrică a grupării —SO₂ (14, 15).

Benzile de intensitate medie 810—320 cm⁻¹ și de intensitate puternică de la 570—la 580 cm⁻¹, care apar în spectrele noastre, le atribuim grupării —C—S—exociclice, în concordanță cu datele din literatură privind această grupare (14).

În funcție de mărimea radicalului alchilic sau arilachilic de la gruparea tioeterică, pentru care am atribuit benzile de la 1 320 la 1 325 cm⁻¹, frecvențele de valență a lui C—H apar în spectrele compuşilor noştri în regiunea 2 980—3 150 cm⁻¹, conform atribuției acestei grupări în literatură (14, 15).

Frecvențele caracteristice grupării fenil substituite se găsesc la 670 cm⁻¹ sub formă de benzi intense ce reprezintă vibrațiile de deformare în afara planului a legăturii C—H și, de asemenea, la 700—790 cm⁻¹.

Metilul legat de radicalul fenil este caracterizat printr-o bandă situată între 2 930 și 2 920 cm⁻¹ (vibrație antisimetrică) și una între 2 880 și 2 860 cm⁻¹ (vibrație simetrică); de asemenea, benzile de la 1 380 cm⁻¹ și 1 460 cm⁻¹ atestă vibrațiile de deformare ale metilului, prima simetrică, iar a doua, asimetrică.

Benzile cuprinse între 1 500 și 1 660 cm⁻¹ sînt legate de existența în structura moleculară a grupării C=N atît ciclic, cît și exociclic. În general însă, gruparea C=N exociclic apare în jurul valorii de 1 600 cm⁻¹, deci în cazul nostru benzile din întreaga regiune menționată caracterizează disulfamidele obținute, constatare care este în favoarea formei iminice sub care reacționează în condițiile indicate 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolul.

Este important de menționat că prin comparația produsului nr. 1 : 2,3-di-(p-toluensulfonamido)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol nesubstituit la funcția tiolică cu produsul 6 de exemplu — 2,3-di-(p-toluensulfonamido)-5-n.butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol — aspectul general al spectrelor rămîne același. Faptul că la 6 a fost înlocuit un hidrogen de la —S—H prin radicalul n.butil, deși regiunile de absorbție rămîn identice, totuși unele din maxime sînt deplasate cu un număr de cm⁻¹ spre lungimi de undă mai mari, din cauza substituției hidrogenului (situație generală de altfel).

CONCLUZII

În urma studierii spectrelor în radiații infraroșii a 16 compuşii noi din clasa 2,3-di-(p-toluensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, sintetizați de noi, am ajuns la următoarele concluzii :

— Spectrele în infraroșii confirmă structura produşilor noştri, stabilită anterior pe cale chimică (analiza elementară și determinarea greutății moleculare).

— Valorile de 1 500—1 530 cm⁻¹, 1 390—1 410 cm⁻¹, 1 230—1 250 cm⁻¹, la care apar trei benzi de intensitate medie și slabă în spectrofotogramele compuşilor obținuți pentru prima dată de noi, reprezintă cele trei moduri de vibrație a nucleului 1,3,4-tiadiazolic substituit, în concordanță cu valorile atribuite de Katritzky.

— Apariția la fiecare substanță a unei benzi în jur de 1600 cm^{-1} , pe care o atribuim vibrației de valență $\nu_{C=N}$ exociclice, constituie un argument în favoarea ipotezei că disulfamidele sintetizate sînt rezultatul formei iminice sub care reacționează 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolul în condițiile indicate de noi, într-o lucrare anterioară (12).

BIBLIOGRAFIE

1. GOERDELER J., OHM J., TEGTMEYER O. — *Chem. Ber.*, 1956, 89, 1534.
2. BAK B. și colab. — *J. molec. Spectroscopy*, 1962, 9, 225.
3. BAK B. și colab. — *J. molec. Spectroscopy*, 1966, 9, 283.
4. RAO C. N. R., VAN KATARAGHAVAN R. — *Canad. J. Chem.*, 1964, 42, 63.
5. KIER B. L., SCOTT K. M. — *J. heterocycl. Chem.*, 1968, 5, 277.
6. STEWART G. T., KIER L. B. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 731.
7. SPINNER E. — *J. org. Chem.*, 1958, 23, 2037.
8. AKERBLUM E., SKOGINS K. — *Acta chem. scand.*, 1964, 18, 174.
9. BACCHETTI T., ALEMAGNA A., DANIELI B. — Ricerche sugli i 1,3,4-tiadiazoli, Nota II, *Ann. Chim.*, 1965, 55, 5, 615.
10. PNEVMATICAKIS A. G., STAHIS E. C., FIELDS K. E. — *J. inorg. nuclear Chem.*, 1966, 28, 2059.
11. KATRITZKY A. R. — Physical methods in heterocyclic chemistry, vol. II, Academic Press, New York, 1963, 232—234.
12. OȚLEANU D. — Noi derivați sulfonamidici ai 1,3,4-tiadiazolului cu activitate farmacodinamică, *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 8, 485—491.
13. SBRANA G., GINAMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta*, 1966, 22, 517.
14. NAKANISHI KOJI — Infrared absorption spectroscopy practical, Tokyo, 1964, p. 216.
15. BAXTER AL. — *J. chem. Soc.*, 1955, 5, 669.

Articol intrat în redacție la 15.III.1974

Indicele de clasificare : 545.822

SUMMARY

D. Oțleanu, Maria Agnes Dimitriu — CONTRIBUTION TO THE STUDY OF THE SPECTRA OF SOME NEW 1,3,4-THIADIAZOL DERIVATIVES IN INFRARED LIGHT. NOTE I.

A study was carried out in infrared light on the spectra of 16 new compounds of the 2,3-di-(p-toluenesulfonamide)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol class, synthesized by the authors. The spectra in infrared light confirmed the structure of the products obtained, previously established by chemical methods (elementary analysis and determination of the molecular weight). Values $1500\text{--}1530\text{ cm}^{-1}$, $1390\text{--}1410\text{ cm}^{-1}$ and $1230\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$, at which three bands of medium and weak intensity appear on the spectrophotograms of the compounds, represent the three modes of vibration of the substituted 1,3,4-thiadiazol nucleus, according to the values established by Katritzky. The appearance for each substance of a band around 1600 cm^{-1} , attributed by the authors to vibration of the exocyclic valence $\nu_{C=N}$, lends support to the hypothesis according to which the synthesized disulphamides derive from the imine form in which 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol reacts under the conditions shown by the authors in an earlier work.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария-Агнесса Димитриу — К ВОПРОСУ СПЕКТРА В ИНФРАКРАСНЫХ ЛУЧАХ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА. СООБЩЕНИЕ I.

При исследовании инфракрасных спектров 16 новых производных из класса 2,3-ди(р-толуенсульфонамидо)-5-Р-меркапто-1,3,4-тиадиазолов искусственно синтезированных авторами были сделаны следующие выводы: — спектры инфракрасных лучей подтверждают структуру полученных авторами производных, установленную раньше химическим путем (элементарный анализ и определение молекулярного веса);

— Значения $1500\text{--}1530\text{ см}^{-1}$, $1390\text{--}1410\text{ см}^{-1}$, $1230\text{--}1250\text{ см}^{-1}$, при которых появляются три ленты средней и слабой интенсивности в спектрофотограммах, полученных впервые авторами производных представляют собой 3 аспекта вибрации замещенного 1,3,4-тиадиазолового ядра в соответствии со значениями, которые установил Катрицкий;

— появление для каждого вещества соответствующей ленты около 1600 см^{-1} , которую авторы приписывают вибрации экзотрициклической валентности, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$, представляет собой аргумент в пользу предположения, что синтезированные дисульфамиды являются результатом иминовой формы, под которой реагируют 2-амино-5-Р-меркапто-1,3,4-тиадиазолы в условиях, которые указаны этими же авторами в предыдущей их работе.

RECENZIE

UNGUENTE FARMACEUTICE,

Conf. dr. **Adriana Popovici**

Editura medicală, București, 1975, 310 pag., 91 fig., 78 tabele

Prin apariția cărții „Unguente farmaceutice”, lucrare cu caracter monografic, se completează un gol existent în literatura farmaceutică. Materialul prezentat în opt capitole și bazat pe o amplă informare bibliografică (351 de titluri), urmărește să atragă atenția asupra noilor posibilități de tratament, prin utilizarea cu discernămint a gamei largi de substanțe macromoleculare de sinteză care constituie materiile prime ale noilor baze moderne de unguente.

Primul capitol tratează despre structura morfo-histologică a pielii și compoziția sa fizico-chimică, fiind expuse mecanismele posibile ale transportului medicamentelor prin tegument.

Capitolul al II-lea cuprinde gama largă a excipienților liposolubili, clasici și moderni, insistându-se în mod deosebit asupra avantajelor pe care le oferă utilizarea unguentelor emulsii U/A (neionice, anionice, cu ceară emulgatoare, cu emulgatori complecși etc.). Sunt foarte utile pentru practica farmaceutică metodele de calcul a valorii H.L.B. a sistemelor emulsive, tehnologiile de lucru specificate la cele 137 de unguente exemplificate la acest capitol, cât și indicarea compatibilității și a contraindicației asocierilor cu diferite substanțe active.

Capitolul al III-lea se referă la descrierea bazelor de unguent hidrosolubile (hidrogeluri și geluri cu polietilenglicoli) mai puțin cunoscute și utilizate, relevându-se valoroasele lor calități dermatofile (83 de formule).

Capitolul IV și V se ocupă de precizarea condițiilor de preparare a unguentelor sterile și a unguentelor protectoare utilizate în scop profilactic sau curativ. Se insistă asupra condițiilor tehnologice speciale care stau la baza realizării unguentelor cu antibiotice, oftalmice și a celor destinate aplicării pe plăgi, care trebuie să răspundă condițiilor de sterilitate (63 de preparate). Sunt date în continuare formule de unguente utile în profilaxia dermatozelor profesionale (contra solvenților organici, apei, coloranților etc.).

Capitolul al VI-lea tratează despre interacțiunile care au loc între unii excipienți și substanțe active, atrăgând atenția asupra pericolului de asociere nerațională a bazelor de unguente.

Capitolul al VII-lea cuprinde studii experimentale asupra stabilității și eficacității terapeutice a unguentelor conținând vitamine și hormoni corticosteroidici. Pe lângă concluziile practice care se desprind, experiențele efectuate constituie modele experimentale valoroase, capabile să pună în valoare biodisponibilitatea medicamentelor din preparatele dermice.

Ultimul capitol grupează numeroase tabele destinate cunoașterii proprietăților noilor excipienți macromoleculari, alături de cei clasici.

Cartea „Uguente farmaceutice”, urmărind uniformizarea tehnologiilor de preparare, cunoașterea noilor excipienți și extinderea mijloacelor de tratament extern, se adresează atât farmaciștilor și studenților de la facultățile de farmacie, cât și medicilor dermatologi, oftalmologi, cosmetologi.

Farm. **Lelia Munteanu**

Caracterizarea reologică a unor geluri de ulei de parafină-polietilenă obținute din materii prime indigene

V. Stănescu, Marieta Beaca

Laboratorul de farmacie galenică, Facultatea de farmacie,
București

REZUMAT

Au fost stabilite condițiile tehnice de preparare a unui excipient prin gelificarea uleiului de parafină-polietilenă, folosind uleiul de parafină cu viscozitate mare (medol greu) și polietilenă de înaltă presiune, cu densitatea de 0,918 și indice de curgere 1,6—2,4 g/10 secunde.

Caracterizarea reologică a gelurilor s-a realizat cu ajutorul unui viscosimetru rotațional, stabilindu-se o tehnică de lucru adecvată studiului unguentelor. S-au trasat reograme care reflectă variația tensiunii de forfecare și a cvasiviscozității în funcție de gradientul de viteză, la diferite temperaturi. S-a evidențiat astfel superioritatea gelurilor de polietilenă față de vaselinele indigene, marcată printr-o cvasiviscozitate mai mare la temperatura obișnuită, o dependență relativ redusă a acesteia față de variațiile de temperatură și o tixotropie mai puțin pronunțată. În ceea ce privește caracteristicile de întrebuințare a gelurilor realizate, testul de acantoză a indicat o bună toleranță a pielii.

În vederea lărgirii actualului sortiment de baze de unguent din materii prime indigene, s-a luat în studiu un excipient din clasa gelurilor de hidrocarburi și anume gelul obținut din ulei de parafină și polietilenă. Polietilena, prin fracțiunile cristaline și amorfe pe care le conține, are capacitatea de a forma o structură de gel, care reține în interstiții faza fluidă — ulei de parafină.

Acest gel este cunoscut în literatură sub denumirea de „Plastibază” (Squibb) și a fost studiat de numeroși cercetători ca, de exemplu, M. Mutimer (8), M. Lueck (7), K. Schulte (9), P. Thau (10) etc.

În cadrul studiului de laborator întreprins, s-a urmărit realizarea unui astfel de gel, punând accentul, pe de o parte, pe alegerea tipului și a proporției celei mai potrivite de polietilenă și ulei mineral, iar pe de altă parte, pe stabilirea tehnologiei optime de preparare.

În ceea ce privește polietilena, s-a folosit produsul indigen, fabricat de rafinăria Brazi. Industria respectivă produce numeroase sorturi de polietilenă, care, dependent de condițiile de preparare și proprietăți, se grupează în următoarele 3 tipuri: polietilenă obținută sub presiune înaltă, cu densitate mică și indice de curgere mare; polietilenă obținută fără presiune, densitate și indice de curgere mediu; polietilenă obținută sub presiune joasă, cu densitate mare și indice de curgere mic. În urma experimentărilor efectuate, cea mai adecvată scopului urmărit s-a dovedit polietilena de primul tip, adică cea realizată sub presiune înaltă, cu

densitate 0,918 la 23° și indice de curgere 1,6—2,4 g în 10 secunde, adăugată în ulei de parafină în proporție de 10 g/o.

O deosebită importanță pentru caracteristicile gelului o are, bineînțeles, și calitatea uleiului de parafină. S-au folosit cele două sorturi de ulei de parafină ce se produc în prezent în țara noastră și anume uleiul de uz extern sub denumirea de „Cosmol” și uleiul de uz intern „Medol”, cu varietățile „greu” și „ușor”. Cele mai bune rezultate s-au obținut cu uleiul de parafină cu vâscozitate mare, respectiv cu Medol greu ($\eta = 3,45^\circ\text{E}$ la 50°).

Prepararea gelurilor este relativ simplă, ea constând din încălzirea polietilenei și a uleiului de parafină până la obținerea unui amestec omogen, foarte viscos și din răcirea ulterioară a amestecului. Importante sînt însă condițiile în care se efectuează aceste operații. Astfel, s-a constatat că temperatura cea mai potrivită de încălzire este de 150°, timp de aproximativ 3 ore, iar răcirea este bine să se facă brusc, întinzînd preparatul în strat subțire, în tăvi așezate pe gheață. După solidificare, gelul se omogenizează în mojar sau în moara de unguente.

Deși gelul este stabil, pentru mai multă siguranță, în sensul evitării separării uleiului de parafină în timpul conservării, s-a adăugat un agent tensioactiv. Alegerea s-a oprit asupra trioleatului de sorbitan (Span 85), agent neionogen, cu caracter puternic lipofil, cu HLB = 1,8, care fiind fluid, se poate adăuga amestecului de polietilenă și ulei de parafină în faza finală, premergătoare răcirii, evitînd astfel încălzirea lui excesivă și prelungită.

Formula de preparare a gelului este deci :

polietilenă	10 g
trioleat de sorbitan	3 g
ulei de parafină greu	87 g

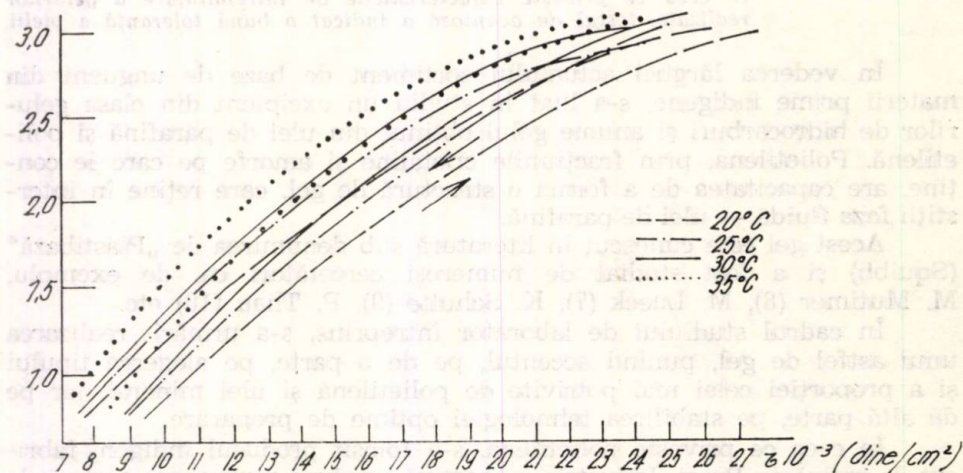


Fig. 1. — Reograma gelului de polietilenă ($\log D - \tau$).

Aplicînd această metodă de preparare, se obține un gel omogen, asemănător vaselinei, ce se conservă în bune condiții, menținîndu-și în timp aspectul inițial.

Structura de gel a acestui preparat a fost evidențiată, în prima fază, prin efectuarea unui studiu microscopic în lumina polarizantă și,

în a doua fază, prin determinarea caracteristicilor reologice. În acest scop s-a urmărit variația cvasiviscosității dependent de temperatură și de forța de forfecare aplicată, folosind un viscozimetru rotațional și anume „Rotovisko-Haake”, care este unul din aparatele cele mai perfecționate, utilizate în reologia modernă (fig. 1, 2). F. Gstyrner (3, 4), I. Erös (1, 2) și G. Kedvessy (5, 6) au raportat excelente rezultate obținute cu acest viscozimetru, în controlul calității preparatelor farmaceutice semisolide.

Practic, s-a pus la punct o tehnică de lucru adecvată studiului unguentelor, prin utilizarea dispozitivului placă-con (fig. 3) și prin fixarea domeniului de forfecare (6, 7—1085, 4 sec.⁻¹).

În aceste condiții s-a putut urmări variația cvasiviscosității și a tensiunii de forfecare în funcție de temperatură și de diferenții gradienti de viteză aplicați.

Pentru un studiu comparativ, paralel, s-au făcut aceleași determinări și pe probe de vaselină farmaceutică albă indigenă, produsă de rafinăria Teleajen.

În tabelele I și II se pot urmări cvasiviscositățile și tensiunile de forfecare ale celor două preparate, la cele 10 valori crescînde și descrescînde ale gradientilor de viteză, la temperaturile de 20°, 25°, 30° și 35°.

Pe baza acestor date s-au trasat reogramele respective. Astfel, în fig. 1 și 2 este redată variația tensiunii de forfecare (τ) în funcție de logaritmul gradientului de viteză ($\log D$) la cele 4 temperaturi indicate, iar în fig. 3 și 4 variația cvasiviscosității (η) în funcție de logaritmul gradientului de viteză la temperaturile de 20°, 25° și 30°. Curbele pentru temperatura de 35° nu au fost trecute în graficele 3 și 4, deoarece la gradientii mari de viteză, cvasiviscositățile sînt foarte apropiate și se suprapun, ceea ce îngreunează urmărirea rezultatelor.

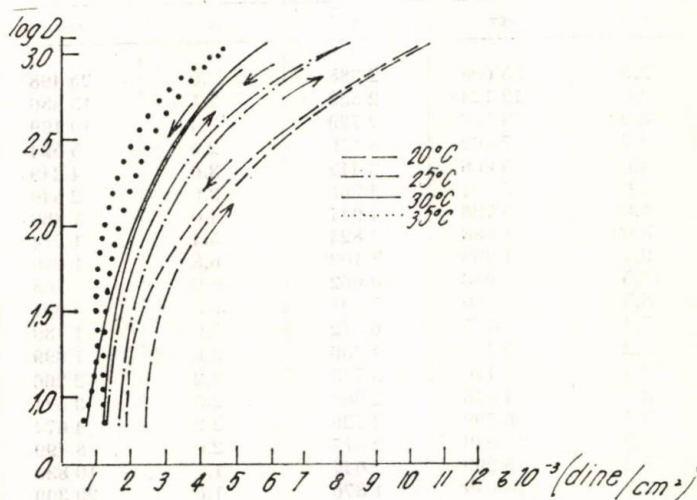


Fig. 2. — Reograma vaselinei albe (log. D — τ).

Examinînd datele din tabele și alura curbelor din grafice, se constată că atât gelul de polietilenă, cît și vaselina, prezintă fenomenul de tixotropie, respectiv ramurile ascendente ale curbelor nu corespund cu cele descendente, ceea ce arată că structura distrusă prin forțele de

Gelul de

D	Tempe-					
	20°			25°		
	S	η_{cv}	τ	S	η_{cv}	τ
6,7	11,5	146 620	9 809	10,8	137 693	9 212
13,4	13,5	86 058	11 515	12,5	79 683	10 662
20,1	15,5	65 871	13 221	14,5	61 622	12 368
40,2	17,2	36 548	14 671	16,5	35 060	14 074
60,3	19,0	26 915	16 207	17,2	24 365	14 671
120,6	21,0	14 874	17 913	19,0	13 457	16 207
180,9	23,0	10 860	19 619	21,0	9 916	17 913
361,8	26,0	6 138	22 178	23,5	5 548	20 045
542,7	29,0	4 564	24 737	26,0	4 092	22 178
1 085,4	33,0	2 597	28 149	31,0	2 439	26 443
542,7	26,5	4 171	22 604	24,0	3 777	20 472
361,8	23,5	5 548	20 045	21,2	5 005	18 083
180,9	20,5	9 727	17 571	18,8	8 877	16 036
120,6	18,4	13 032	15 685	17,0	12 041	14 501
60,3	16,5	23 373	14 074	15,0	21 249	12 795
40,2	14,7	31 236	12 439	14,2	30 173	12 012
20,1	13,5	57 372	11 515	12,5	53 122	10 662
13,4	11,5	73 309	9 809	10,6	67 571	9 041
6,7	9,1	116 019	7 762	8,8	112 194	7 506

Vaselina

D	Tempe-					
	20°			25°		
	S	η_{cv}	τ	S	η_{cv}	τ
6,7	2,8	35 698	2 388	2,0	25 498	1 706
13,4	3,0	19 124	2 559	2,1	13 386	1 791
20,1	3,2	13 599	2 729	2,4	10 199	2 047
40,2	3,7	7 862	3 156	2,6	5 524	2 217
60,3	4,6	5 666	3 412	3,0	4 249	2 559
120,6	5,0	3 541	4 265	3,6	2 549	3 070
180,9	5,8	2 738	4 947	4,0	1 888	3 412
361,8	8,0	1 888	6 824	5,4	1 274	4 606
542,7	9,5	1 495	8 103	6,8	1 070	5 800
1 085,4	12,5	983	10 662	9,0	708	7 677
542,7	8,9	1 400	7 591	6,3	991	5 373
361,8	7,4	1 747	6 312	5,0	1 180	4 265
180,9	5,2	2 455	4 436	3,6	1 699	3 070
120,6	4,4	3 116	3 753	3,2	2 266	2 729
60,3	3,4	4 816	2 900	2,5	3 541	2 132
40,2	3,2	6 799	2 729	2,2	4 674	1 876
20,1	2,6	11 049	2 217	2,0	8 499	1 706
13,4	2,4	15 299	2 047	1,7	10 836	1 419
6,7	2,2	28 049	1 876	1,6	20 399	1 364

forfecare nu se reface decît în timp. La ambele există tendința ca gradul de tixotropie să scadă odată cu creșterea temperaturii, dovadă mărimea suprafețelor buclilor de histerezis.

Pe de altă parte însă, se poate evidenția superioritatea, din punct de vedere reologic, a gelului de polietilenă față de vaselină, în sensul

Tabelul I

polietilenă

ratura

30°			35°		
S	η_{cv}	τ	S	η_{cv}	τ
10,4	132 593	8 871	10,0	127 494	8 530
12,0	76 466	10 236	11,5	73 309	9 809
13,5	57 372	11 515	13,3	56 522	11 344
15,5	32 936	13 221	15,1	32 085	12 880
16,5	23 373	14 074	16,0	22 665	13 648
18,5	13 103	15 780	18,0	12 749	15 354
20,1	9 491	17 145	19,5	9 207	16 633
22,5	5 312	19 192	22,0	5 194	18 766
24,5	3 856	20 898	23,8	3 746	20 301
29,0	2 282	24 737	27,0	2 124	23 031
22,6	3 457	19 277	22,5	3 541	19 192
20,7	4 887	17 657	20,5	4 840	17 486
18,2	8 594	15 524	18,0	8 499	15 354
16,8	11 899	14 330	16,5	11 686	14 074
14,8	20 965	12 524	14,5	20 540	12 368
14,0	29 748	11 942	13,7	29 111	11 686
12,0	50 997	10 236	11,8	50 147	10 065
10,4	66 296	8 871	10,2	65 021	8 700
8,6	109 644	7 335	8,4	107 094	7 165

Tabelul II

albă

ratura

30°			35°		
S	η_{cv}	τ	S	η_{cv}	τ
1,4	17 849	1 194	1,2	15 299	1 023
1,6	10 199	1 364	1,4	8 924	1 194
1,9	8 074	1 620	1,6	6 799	1 364
2,2	4 674	1 876	1,8	3 824	1 503
2,5	3 541	2 132	2,0	2 833	1 706
2,8	1 983	2 388	2,2	1 558	1 876
3,2	1 511	2 729	2,4	1 133	2 047
4,0	944	3 412	3,0	708	2 559
4,8	755	4 094	3,6	566	3 070
6,5	511	5 544	5,0	393	4 265
4,4	692	3 753	3,4	535	2 900
3,6	849	3 070	2,8	661	2 388
2,9	1 369	2 473	2,2	1 038	1 876
2,5	1 770	2 132	2,0	1 416	1 706
2,2	3 116	1 876	1,8	2 549	1 503
1,7	3 612	1 419	1,6	3 399	1 364
1,5	6 374	1 279	1,4	5 949	1 194
1,3	8 287	1 108	1,2	7 649	1 023
1,1	14 024	938	1,0	12 749	853

că prezintă o cvasiviscosități mai mare, o tixotropie mai accentuată și mai ales o dependență mult mai mică a cvasiviscosității față de temperatură, ceea ce este foarte important în practică, în timpul preparării, ambalării, conservării și aplicării unguentelor.

Într-adevăr, la temperatura de 20°, la cel mai mic gradient de viteză ($6,7 \text{ s}^{-1}$), când se presupune că structura este distrusă foarte

puțin, gelul de polietilenă are $\eta = 146\,620$ cP, pe când vaselina are $\eta = 35\,698$ cP. Pe măsură ce temperatura crește, diferența este și mai evidentă. Acest fenomen are loc, deoarece cvasiviscositatea gelului de polietilenă variază — așa cum s-a arătat — în măsură mult mai mică dependent de temperatură, decât cvasiviscositatea vaselinei.

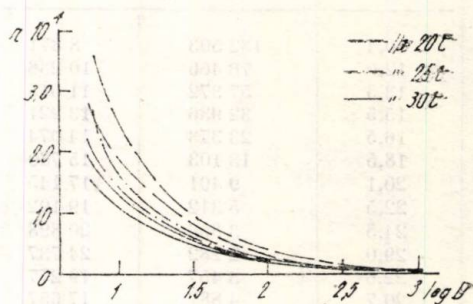
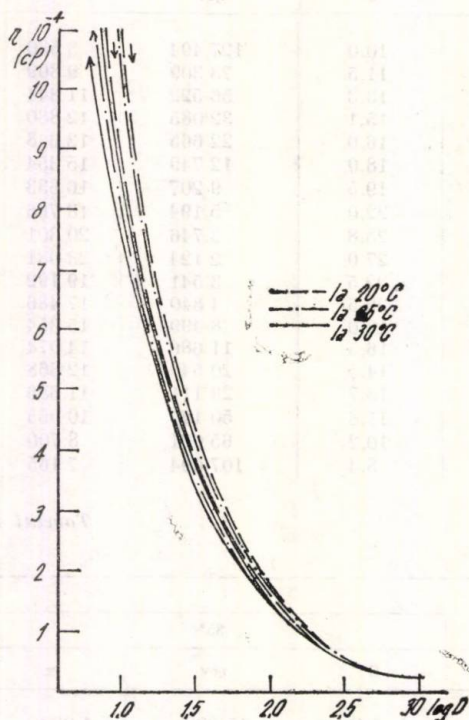


Fig. 4. — Reograma vaselinei albe (η — $\log D$).

Fig. 3. — Reograma gelului de polietilenă (η — $\log D$).

La gelul de polietilenă cvasiviscositatea la 35° este 127 498 cP față de 146 620 cP la 20°, pe când la vaselină este 15 299 la 35° față de 35 698 cP la 20° (tabelul III).

Din mărimea suprafețelor buclilor de histerezis, rezultă că gelul de polietilenă prezintă o tixotropie mai accentuată decât vaselina, ceea

Tabelul III

Preparatul	Cvasiviscositate la $D = 6,7 \text{ sec.}^{-1}$ (cP)			
	Temperatura			
	20°	25°	30°	35°
Gelul de polietilenă	146 620	137 693	132 593	127 494
Vaselină albă	35 698	25 498	17 849	15 299

ce are urmări pozitive asupra calității gelului. Astfel, la prepararea unguentelor, prin aplicarea unei acțiuni mecanice, cvasiviscositatea scade, ușurându-se omogenizarea, pentru ca apoi, prin creșterea consistenței să se asigure ambalarea și conservarea corespunzătoare. De asemenea,

la aplicarea pe tegumente, cvasiviscozitatea scade, favorizînd întinderea, pentru ca prin întărirea ulterioară să se asigure fixarea.

Rezultatele obținute prin efectuarea și a altor tipuri de probe reologice, cum ar fi probele penetrometrice de întindere și plasticitate, au fost asemănătoare cu rezultatele obținute prin probele viscozimetrice, care rămîn însă cele mai importante.

Toleranța cutanată a gelului de polietilenă a fost stabilită prin testul de acantoză pe cobai. Valoarea mică a factorului de 1,1 față de 1,6 la vaselină a dovedit o foarte bună comportare.

În concluzie, se poate evidenția faptul că gelul de polietilenă, realizat din materii prime indigene, constituie o bază de unguent valoroasă, cu caracteristici reologice net superioare vaselinei, pe care o poate înlocui cu succes.

BIBLIOGRAFIE

1. ERÖS I. — *Acta pharm. hung.*, 1969, 39, 164.
2. ERÖS I. — *Sci. pharm. (Wien.)*, 1970, 38, 173.
3. GSTIRNER F., BINDE E. — *Pharm. Zentralh.*, 1966, 11, 70, 133.
4. GSTIRNER F. — *Indian J. Pharm.*, 1970, 32, 73.
5. KEDVESSY G., ERÖS I. — *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1968, 301, 997.
6. KEDVESSY G., ERÖS I. — *Sci. pharm. (Wien.)*, 1969, 37, 2.
7. LUECK L. M. și colab. — *J. Amer. pharm. Ass., Sci. Ed.*, 1957, 46, 694, 698.
8. MUTIMER M. și colab. — *J. Amer. pharm. Ass., Sci. Ed.*, 1956, 45, 101.
9. SCHULTE K. E., KASSEM M. A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1963, 38, 162.
10. THAU P., FOX CH. — Patent U.S. nr. 3, 215. 599, 2.XI.1965.

Articol intrat în redacție la 15.IV.1975.

Indicele de clasificare : 615.415.7

SUMMARY

V. Stănescu, Marieta Beaca — RHEOLOGIC CHARACTERIZATION OF SOME PARAFFIN OIL — POLYETHYLENE GELS OBTAINED FROM INDIGENOUS RAW MATERIALS

The technical conditions were established for the preparation of an excipient by gelatification of paraffin oil-polyethylene, using paraffin oil with a high viscosity (heavy medol) and high pressure polyethylene, with a density of 0.918 and flow index 1.6—2.4 g/10 sec.

The rheologic characteristics of the gels were determined with a rotational viscosimeter, establishing an adequate working technique for the study of ointments. The rheograms obtained reflected variations in the shearing tension and quasiviscosity in terms of velocity gradient at different temperatures. The results pointed to the superiority of polyethylene gels over indigenous vaselines, marked by their greater quasiviscosity at room temperatures, a relatively reduced dependence upon temperature variations and less accentuated tixotropism. The acanthosis test indicated a good tolerance of the skin to the gels prepared.

РЕЗЮМЕ

В. Стănescу, Мариета Бяка — РЕОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ГЕЛЕЙ ПАРАФИНОВОЕ МАСЛО — ПОЛИЭТИЛЕН, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МЕСТНОГО СЫРЬЯ

Авторы установили технические условия приготовления связывающего препарата путем гелификации парафинового масла-полиэтилена, применяя обладающее

большой вязкостью парафиновое масло (тяжелая модель) и высокого давления полиэтилен с плотностью равной 0,918 и показателем стекаемости 1,6—2,4 г/10 сек.

Реологическая характеристика гелей устанавливалась при помощи ротационного вискозиметра, причем было разработана техника работы соответствующая исследуемым мазям. Были осуществлены реограммы, отображающие вариации давления отделимости и квази-вязкости в зависимости от градиента скорости при различных температурах. Таким образом было доказано превосходство гелей полиэтилена по сравнению с местными вазелинами, имея в виду большую квази-вязкость, сравнительно большую ее зависимость от температурных вариаций и менее выраженной тиксотропности. Что же касается особенностей применения осуществленных гелей — тест акантоза указал на хорошую переносимость кожи.

REFERATE

IGIENA ȘI FABRICAREA MEDICAMENTELOR, **M. Gaschen**, Pharm.
Acta Helv., 1974, 49, 7/8, 261—265

Specialiștii din industria farmaceutică sînt preocupați și de contaminarea microbiană a medicamentelor, care se poate face prin: materia primă, instalații (aparate), igiena personalului și ambalaje.

Materia primă reprezintă un factor important al contaminării microbiene. Pentru aceasta este foarte important să se țină seama de originea materiilor prime, precum și de specialitățile farmaceutice în care ele vor fi încorporate. De exemplu, prezența sporilor telurici în pulberile minerale și bacteriile gramnegative în produsele de origine animală. De asemenea, și apa este un mijloc de contaminare, care, înainte de a intra în procesul de fabricație, trece prin mai multe circuite de sterilizare.

Riscul contaminării în procesul de fabricație este posibil în fazele „apoase” prin germeii din apă și prin crearea unui mediu favorabil de creștere microbiană de către excipienți și temperatură.

Pentru personalul de fabricație s-au elaborat reguli precise de igienă spre a evita contaminarea cu floră microbiană. După 3 ani de experimentări s-a observat o îmbunătățire simțitoare în ceea ce privește infectarea cu germeni patogeni.

În general, prevenirea contaminării microbiene a medicamentelor poate fi garantată prin: spălarea suprafețelor și aparatelor cu detergenți și dezinfectanți; circuitul apei dispus conform sistemului „Ring”; măsuri de igienă

vizînd personalul și ambalajele; calitatea microbiologică a materiilor prime.

EVALUAREA AMIDONULUI CARBOXIMETIL CA DEZAGREGANT AL TABLETELOR, **E. Mendell**, Pharm.
Acta Helv., 1974, 49, 7/8, 248—250

Tehnologia modernă de fabricație a tabletelor are în vedere disponibilitatea biologică a medicamentelor. Pentru aceasta s-au făcut cercetări în ceea ce privește acțiunea de dezagregare a diferiților agenți ca: amidonul, celuloza microcristalină, alginatul, gumele și un produs relativ nou, denumit Primojel.

Studii recente făcute la Universitatea Columbia din New York au demonstrat superioritatea Primojelului față de alți dezagreganți, în combinație cu ingrediente solubile sau insolubile și indiferent dacă este folosit în faza internă, faza externă sau în ambele și între granulele tabletei.

În acest studiu, tabletele au fost formulate în așa fel încît să încorporeze 25% ingredient activ și 5% dezagregant, cu excepția celulozei microcristaline (Avicel), care a fost utilizată în concentrație de 20%. Stearatul de magneziu și talcul au fost utilizați ca lubrifianți.

Rezultatele cercetării au fost comparate și s-a demonstrat superioritatea acestui dezagregant, care are aceeași valoare și în cazurile de granulare umedă.

Primojelul este de culoare albă, dens, nehigroscopic, ușor de obținut și se recomandă pentru examinare și evaluare în toate formele în care dezințegrearea se face destul de rapid.



SADAMIN

Denumire internațională: **XANTINOL NICOTINAT**

Tablete a 150 mg Fiole de 2 ml a 300 mg

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ :

Sadaminul crește debitul sanguin în vase prin dilatarea rețelei de vase mici — în special ale creierului. Are acțiune selectivă asupra vaselor cu modificări patologice. Crește rezistența vaselor prin ameliorarea oxigenării și a metabolismului țesuturilor. Sadaminul influențează procesul de coagulare a sîngelui și metabolismul lipidelor, micșorează nivelul ridicat al fibrinogenului, colesterolului și al lipidelor din ser.

INDICAȚII :

Tulburări ale circulației sanguine periferice (arteriale și venoase), maladia Bûrger, claudicație intermitentă, embolia și tromboza vaselor sanguine, ateromatoza vaselor sanguine, stări postapoplectice, insuficiență coronariană, infarct cardiac și post-infarct cardiac, angiopatii diabetice, ulcera cruris și ulcerații greu vindecabile.

MOD DE ADMINISTRARE :

Doza medie : per os, de 3 ori pe zi cîte 1 tabletă.

În cazuri grave pot fi administrate 4 tablete odată.

Înjecții — în funcție de stadiul bolii —, 1—3 ori pe zi, cîte 1—3 fiole odată, intramuscular sau lent, intravenos.

DE REȚINUT !

În timpul tratamentului cu Sadamin. să nu se administreze medicamente care blochează sistemul adrenergic !

PREZENTARE : Flacon cu 30 sau cu 100 de tablete. Cutii cu 10 sau cu 50 de fiole

PRODUCĂTOR :

Krakowskie Zaklady Farmaceutyczne POLFA

EXPORTATOR UNIC :

Ciech

Întreprindere de import-export de produse chimice
Direcția produse farmaceutice CIECH-POLFA
00-013 Varșovia, Jasna 12, Polonia



Considerații asupra unui nou excipient pentru ovule vaginale

Aneta Verbuță, Maria Cernea, Paula Dimitriu

Institutul de medicină și farmacie, Iași

REZUMAT

Un sort de grăsime hidrogenată indigenă, obținut din uleiul de floarea-soarelui, numit G.H.S.₂ s-a experimentat sub formă de excipient pentru ovule sub aspectul toleranței și al eficienței terapeutice. Ovulele din excipientul G.H.S.₂ ca atare sau în care s-au incorporat antibiotice, hormoni și vitamine au fost bine tolerate de mucoasa vaginală normală și în vaginite microbiene, cu trichomonas și distrofice. Examenele citohormonal și citobacteriologic efectuate pe secreția vaginală după tratament pun în evidență eficiența terapeutică a ovulelor și epitelizarea mucoasei. Se constată o eficiență terapeutică superioară ovulelor preparate cu unt de cacao, datorită retenției totale și contactului îndelungat al masei de ovul cu mucoasa vaginală.

Trichomonas
Helianthus

În tratamentul local al vaginitelor se folosesc soluții cu antiseptice sub formă de irigații vaginale, sau la parteneri instilații uretrale sau vezicale și pulberi medicamentoase sub formă de aerosoli. Aceste forme farmaceutice au o eficiență terapeutică de scurtă durată, de cele mai multe ori apărind recidive datorită timpului redus de contact al substanței medicamentoase cu agenții patogeni iar administrarea lor necesită anumite condiții de personal de specialitate.

Tratamentul vaginal cu ovule înlătură dezavantajele semnalate și realizează un contact mai îndelungat al substanței medicamentoase cu mucoasa vaginală.

Din practica tratamentelor cu ovule preparate cu unt de cacao ca excipient, s-a constatat în majoritatea cazurilor o pierdere a masei ovulare, prin scurgerea ei sub formă de lichid uleios, după aproximativ 30 de minute. S-a mai observat că masa de ovul nu se extinde pe mucoasa vaginală, decît pe o suprafață foarte redusă. Acestea se datoresc untului de cacao, care are punctul de topire scăzut (32—35°) și este nemiscibil cu mediul vaginal.

La administrarea globulelor cu masă glicero-gelatinoasă, s-a observat de asemenea eliminarea masei de ovul, sub formă de lichid glicero-gelatinos. În acest caz însă eliminarea se face după un timp mai redus, aproximativ 20—30 de minute, și este mai frecventă, avînd loc chiar dacă bolnava stă în decubit dorsal. În cadrul acestor tratamente s-au mai semnalat intoleranțe locale manifestate prin prurit, senzații de

arsură, datorită glicerinei care este iritantă și mucoasa vaginală inflamată.

În scopul înlăturării inconvenientelor menționate și pentru evitarea folosirii untului de cacao care se importă, am luat în studiu un produs indigen, realizabil în industria prelucrării uleiurilor vegetale.

MATERIAL ȘI METODA

Produsul utilizat ca excipient pentru ovule este un amestec de gliceride ale acizilor oleic, palmitic și stearic, cu punct de topire 35—37°, obținut din uleiul de floarea-soarelui prin tehnologie de hidrogenare dirijată. Este notat convențional G.H.S.₂.

În vederea abordării unor tratamente vaginale cu ovule preparate cu masa G.H.S.₂, am întreprins un studiu prealabil „placebo” în care am urmărit toleranța biologică. Astfel, s-au administrat, la interval de 12 ore, trei ovule preparate în exclusivitate din masă cu greutatea de 3 g, la 20 paciente, din care 10 prezentau semne clinice de infecție vaginală acută și 10 prezentau o mucoasă vaginală normală. La interogările făcute, după 30 minute, 1, 2, 4, 6, 12, 24 și 36 de ore, pacientele n-au acuzat senzații particulare, ovulele fiind bine tolerate. Nu s-au semnalat pierderi ale masei de ovul, prin eliminare în exterior, ca în cazul celorlalte mase.

Pe un alt lot de 20 de paciente, ce prezentau semne clinice de infecție, s-a urmărit viteza de dezagregare a ovulelor și aderența de mucoasa vaginală. În acest scop, s-a făcut un examen vaginal cu valvele la intervale determinate de timp: 30 de minute, 1, 2, 4, 12 și 24 de ore. După 30 de minute întreaga masă de ovul se dezintegrează, are aspect de masă viscoasă, aderență de mucoasă, de culoare albă, datorită unei părți din ovul, aproximativ 30% netopit la clarificare. După o oră, masa devine mai fluidă, cu o viscozitate mult redusă, din care aproximativ 95% este topită la clarificare. Masa se emulsionează cu lichidul vaginal și este aderență de mucoasă. După două ore, excipientul este topit în totalitate și se etalează uniform pe mucoasa vaginală. După 4 ore, suprafața de extensie a excipientului este crescută, fără exteriorizarea acesteia din vagin.

Viteza de dezagregare, care are loc în modul descris, nu se modifică la supozitoarele tip suspensie. S-a constatat o dezagregare mai lentă la ovulele tip soluție, cu eritromicină bază în cantitate de 0,2 g/ovul. În acest caz dezagregarea totală a ovulului s-a produs în 6—8 ore. La aceste ovule prin conservare, timp de 1 an, viteza de dezagregare este mai lentă, situându-se între 12 și 24 de ore. La 12% din cazurile cercetate s-a găsit o porțiune de ovul de aproximativ 15% nedezagregată după 24 de ore. Acest comportament nu are loc când conținutul de eritromicină se reduce la 0,10 g/ovul. La aceste ovule, dezagregarea totală are loc între 0,5 și 1 oră.

La supozitoarele tip soluție, în care s-au încorporat vitaminele A, E și sintetofolin, dizolvate în ulei de floarea-soarelui, viteza de dezagregare este crescută. În acest caz dezagregarea totală are loc după 20—30 de minute. Tratamentele cu ovule ce au ca excipient G.H.S.₂ s-au aplicat în vaginite microbiene pe 30 de cazuri, în vaginite cu *trichomonas* la 10 cazuri și la vaginite distrofice la 10 cazuri. Diagnosticul etiologic a fost pus în urma analizelor de laborator. Din secreția vaginală recoltată steril, din fundurile de sac posterior, s-a făcut colorația Passini (1), examen microscopic pe frotiuri colorate Gram și Giemsa, examen microbiologic de cultură pe mediu aerob și anaerob (2) și sensibilitatea microbiană prin antibiogramă.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au fost luate în tratament cazurile care prezentau clinic semne de infecție vaginală și la examenul microscopic direct s-au pus în evidență o floră microbiană asociată, foarte abundentă, numeroase polinucleare distruse, epitelii (fig. 1). Aceleași cazuri la examenul microbiologic au prezentat cultură în pînză, pe mediu anaerob, iar pe mediu aerob au fost puși în evidență: stafilococ, colonii viridans, bacili gram-pozitivi în palisadă și numeroase colonii albe sau translucide.

La vaginitele cu *trichomonas* s-a constatat o asociere a acestui parazit cu floră microbiană aerobă și anaerobă. În vaginitele distrofice, la examenul microscopic se observă foarte multe leucocite, celule epiteliale din stratul profund și intermediar (fig. 2).

Tratamentul s-a instituit pe baza antibiogrammei, care s-a făcut pe cultură primară în condiții aerobe și anaerobe. S-a administrat anti-

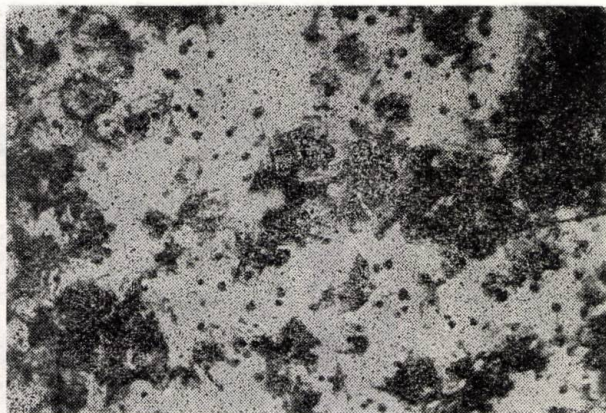


Fig. 1. — Vaginită microbiană înainte de tratament.
Abundentă floră microbiană și polinucleare.

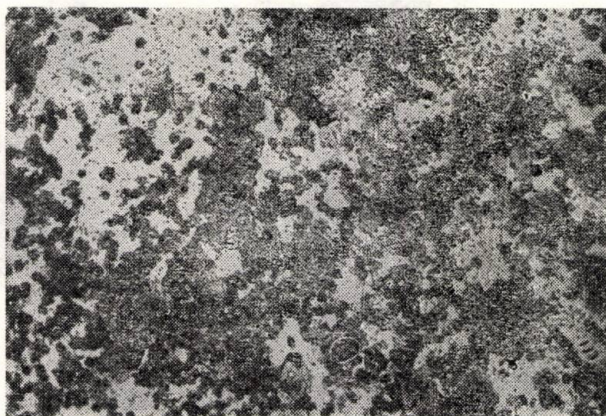


Fig. 2. — Vaginită distrofică înainte de tratament.

bioticul la care flora respectivă era foarte sensibilă, atât în mediu aerob, cât și în mediu anaerob. La vaginitele microbiene au fost experimentate ovule cu eritromicină la 60% din cazuri, ampicilină sodică la 20% și sulfat de kanamicină la 20% din cazuri. Antibioticele au fost administrate în proporție de 0,10 g (3), asociate cu 250 000 U.I. stamicin *per* ovul.

La vaginitele cu *trichomonas*, tratamentul s-a făcut cu ovule care au în conținut metronidazol 0,50 g și 0,10 g eritromicină. La vaginitele distrofice s-au administrat ovule cu sintofolin 0,01 g, vitamina E 0,006 g și vitamina A 60 000 U.I./ovul, din soluții injectabile uleioase.

Tratamentul a fost de 5 prize, prin administrarea unui ovul la 24 de ore, după care s-a făcut pauză timp de 3 zile, urmată de control. Când vindecarea nu a avut loc, s-a reluat tratamentul în aceleași condiții, timp de alte 5 zile, urmate de al doilea control.

La vaginitele microbiene, la primul control s-a constatat o vindecare la 70% din cazuri, obiectivizată clinic prin suprimarea leucoreei,

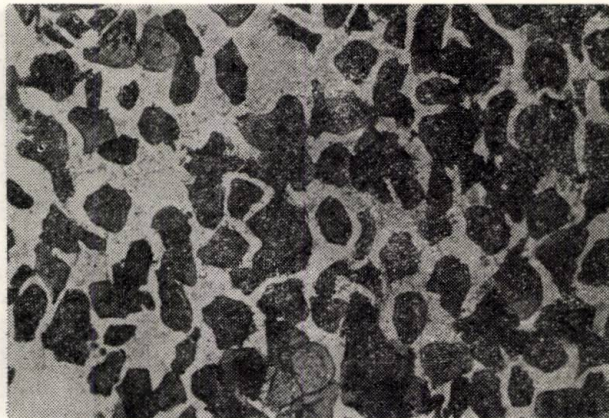


Fig. 3. — Vaginită microbiană după tratament. Frotiul citobacteriologic este curat.

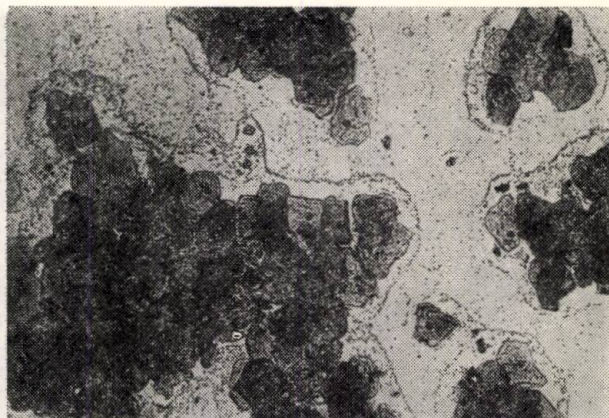


Fig. 4. — Reducerea parțială a polinuclearelor și a florei microbiene.

mucoasă descongestionată și lipsa simptomatologiei subiective. Frotiul citobacteriologic arată dispariția polinuclearelor și a florei microbiene (fig. 3). La 30% din cazuri are loc o reducere parțială a florei microbiene și a leucocitelor (fig. 4). În acest caz, la controlul efectuat după 10 prize, vindecarea a fost de 100%. Aspectul descuamării epiteliale a virat de la acidofilia intensă, găsită înainte de tratament, la un frotiu citohormonal normal corespunzător ciclului menstrual. Astfel, colorația Passini ne-a permis să apreciem că excipientul nu influențează troficitatea epitelului vaginal, permițând ulterior interpretarea corectă a frotiului.

La vaginitele cu *trichomonas*, la controlul efectuat după 5 administrări s-a constatat clinic o reducere a congestiei, leucoree și dispariția pruritului. Examenul microscopic direct arată lipsa polinuclearelor și a parazitului. Tratamentul a continuat cu încă 5 administrări, după care s-a constatat o vindecare clinică de 80% din cazuri.

La vaginitele distrofice, după tratament mucoasa vaginală a recăpătat colorația roz normală, obținându-se un frotiu corespunzător (fig. 5).

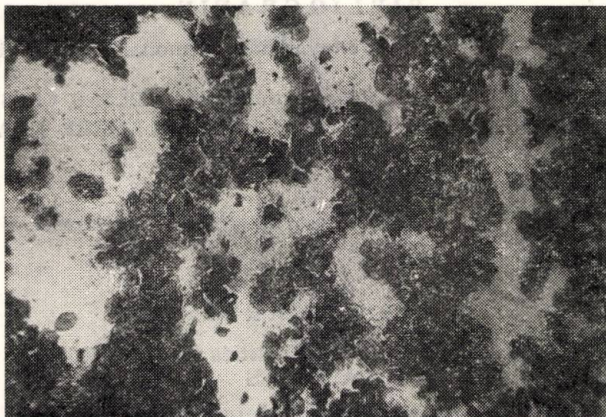


Fig. 5. — Vaginita distrofică după tratament.

De remarcat este toleranța locală foarte bună a excipientului în aceste vaginite care prezintă mucoasa cu fragilitate și sensibilitate specific crescută.

Pacientele au rămas sub observație clinică încă 3 luni de la ultima administrare, timp în care nu s-au mai semnalat recidive.

CONCLUZII

Atît din cercetarea „placebo“, cît și din studiul în care s-a urmărit viteza de dezagregare a ovulelor, rezultă că produsul G.H.S.₂, ca excipient, este bine tolerat biologic de mucoasa vaginală normală și inflamată. Produsul G.H.S.₂ condiționat sub formă de ovule, cu eritromicină, ampicilină, sulfat de kanamicină în cantitate de 0,10 g per ovul sau cu metronidazol, sintofolin, vitamina A, vitamina E, stamicin, în dozele terapiei vaginale, este bine tolerat în tratamentele respective ale vaginitei microbiene, vaginite cu *trichomonas* și vaginită distrofică. Nu s-a semnalat nici un fenomen alergic local sau general.

In vivo dezagregarea totală a masei de ovul are loc în aproximativ 30 de minute și topirea totală în 1—2 ore. Excipientul C.H.S.₂ se emulsionează cu lichidul vaginal, aderă de mucoasă și astfel are loc o repartitie uniformă în acest mediu. Contactul intim și îndelungat al substanțelor medicamentoase cu mucoasa vaginală, facilitat de excipientul G.H.S.₂, a determinat experimental reducerea numărului obișnuit de 10 prize. Astfel, în 70% din vaginitele microbiene au fost suficiente 5 prize de administrare.

Tratamentul făcut cu 10 ovule a dat, în cele 3 categorii de vaginite menționate anterior, la toate cazurile vindecare totală. Aceasta demonstrează că excipientul G.H.S.₂ nu inactivează substanțele active, le cedează total, determinînd eficiență terapeutică. Examenul cito-

hormonal și citobacteriologic efectuate în cadrul primului și al doilea control pun în evidență epitelizarea mucoasei în timpul tratamentului. De aici rezultă că excipientul G.H.S.₂ cît și substanțele active studiate prin administrare sub formă de ovule nu produc modificări în citologia vaginului.

BIBLIOGRAFIE

1. BĂDĂRAU LIGIA — Examenul citovaginal hormonal, Ed. medicală, București, 1958.
2. TERRAS I. H. — *J. Mikrobiol. Epidem. Immunobiol.*, 1955, 8, 64—67.
3. BĂDĂRAU LIGIA, BEJAN V., BUSUIOC ODETA, LEHRER EVA — *Rev. med.-chir. Iași*, 1956, 2, 19.

Articol intrat în redacție la : 22.V.1975

Indicele de clasificare : 616—002.931.612.1

SUMMARY

Aneta Verbuță, Maria Cernea, Paula Dimitriu — COMMENTS ON A NEW EXCIPIENT FOR VAGINAL CAPSULES

The tolerance and therapeutical effectiveness of capsules prepared with indigenous hydrogenated fat extracted from sunflower oil (G.H.S.₂) as excipient, were determined. The capsules containing G.H.S.₂ as such or in which antibiotics, hormones and vitamins were incorporated, were well tolerated by the normal vaginal mucosa and in microbial, dystrophic or trichomoniasis vaginitis. Cytohormonal and cytobacteriological examination of the vaginal secretion after treatment showed epithelization of the mucosa and the therapeutical effectiveness of the capsules. The capsules tested proved superior to those prepared with cacao butter from the therapeutical viewpoint, due to total retention and longer contact of the capsule mass with the vaginal mucosa.

РЕЗЮМЕ

Анета Вербуца, Мария Черня, Паула Думитриу — В СВЯЗИ С НОВЫМ СВЯЗЫВАЮЩИМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ВЛАГАЛИЩНЫХ ШАРИКОВ

Особый вид местного гидрогенизованного жира, полученного из подсолнечного масла и независающего „G.H.S.₂” был подвергнут экспериментированию в форме связывающего препарата для приготовления влагалищных шариков — с точки зрения их переносимости и терапевтической действенности. Влагалищные шарики, приготовленные с „G.H.S.₂” как таковым или с включением какого-либо антибиотика, гормона или витамина, хорошо переносились нормальной влагалищной слизистой оболочкой, а также и при микробных и, при дистрофических вагинитах и при вагинитах, обусловленных трихомонас. Цитогормональное и цитобактериологическое исследование влагалищной секции после перименения лечения указало на терапевтическую действенность шариков и на эпителизацию слизистой оболочки. Терапевтическая деятельность оказалась более выраженной при использовании шариков, приготовленных на какаовом масле вследствие полной ретенции, а также и вследствие продолжительного контакта массы влагалищного шарика с влагалищной слизистой оболочкой.

Dozarea spectrofotometrică în ultraviolet a unor medicamente din grupa benzopiranului

R. Vasiliev, Elena Șișman

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului
și cercetări farmaceutice, București

REZUMAT

Cercetările efectuate asupra comportării spectrale în ultraviolet a unor produși din grupa benzopiranului au arătat că, datorită inelului pironic (lactonic), produsele studiate (warfarina, acenocumarolul, metilcromona) prezintă un cromofor carbonilic α - β nesaturat, substituit, conjugat extins, ceea ce a condus la reconsiderarea solvenților folosiți, preferindu-se solvenți apolari.

S-au obținut rezultate deosebit de favorabile folosindu-se ca solvent 1—4 dioxanul, al cărui moment dipolar este O.D., ceea ce a permis evidențierea unor spectre de structură fină, cu posibilități de indentificare și dozare a produselor cercetate.

Procedeele stabilite au fost aplicate la unele forme medicamentoase (comprimate) condiționate industrial (trombostop, sincumar, spasmocromona), prezentând avantajul identificării și stabilirii integrității moleculare a substanțelor cercetate și, respectiv, a biodisponibilității produselor condiționate industrial, după o perioadă de păstrare mai îndelungată.

Spectrofotometrie
Warfarin

Preocupându-ne de dozarea unor medicamente din grupa benzopiranului, ne-au atras atenția unele particularități de comportare ale acestora în spectrul ultraviolet, ceea ce ne-a determinat să aprofundăm cercetările în această direcție.

Inițial am avut în vedere acenocumarolul (nitrowarfarina).

Datele obținute ne-au permis să reconsiderăm unele informații din literatură și să extindem cercetările și asupra altor compuși înrudiți: warfarina și metilcromona.

Informația bibliografică arată că pentru dozarea spectrofotometrică în ultraviolet a warfarinei și a unor derivați ai acesteia sînt utilizați ca solvenți alcoolul etilic sau soluția apoasă din hidroxid de sodiu (1—3; 5; 7) care au o bună transparență în acest domeniu spectral, permițînd totodată să se obțină cu ușurință soluții de concentrații corespunzătoare scopului propus.

Dacă ținem seama de structura nucleului de bază, și anume de faptul că inelul pironic (Lactonic) se prezintă ca un cromofor carbonilic α - β nesaturat, substituit conjugat — extins, atunci comportarea în ultraviolet a warfarinei și a acenocumarolului va depinde apreciabil de polaritatea solventului folosit (8, 9).

Din considerente similare, este de prevăzut că și spectrul în ultraviolet al metilcromonei (spasmocromonei) să fie influențat de polaritatea solventului.

Rezultatele obținute au confirmat această ipoteză și au condus la stabilirea unor metode analitice eficiente, care permit să se determine în ce măsură este păstrată integritatea acestor medicamente din diferite forme farmaceutice condiționate industrial (comprimate de trombostop, drajeuri de spasmocromonă).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

O atenție deosebită a fost acordată alegerii unui solvent corespunzător, în vederea substituirii alcoolului etilic, al cărui moment dipolar este de 1,70 D și al apei, al cărui moment dipolar este de 1,84 D.

Încercările efectuate în acest scop cu unele hidrocarburi (n-pentan, n-hexan, ciclohexan, n-octan etc.) au întâmpinat dificultăți datorită insolubilității substanțelor cercetate.

În continuarea experimentărilor, 1-4 dioxanul s-a dovedit a fi corespunzător, întrucât are moment dipolar O.D., este un bun dizolvant al substanțelor cercetate, permițând să se opereze cu ușurință extragerea acestora din formele farmaceutice industriale (comprimate, drajeuri), realizându-se totodată și o bună separare de celelalte ingrediente, iar din punct de vedere spectral prezintă o bună transparență pentru domeniul măsurărilor efectuate.

Comparând spectrele în ultraviolet ale warfarinei cu cele ale acenocumarolului obținute în soluție apoasă de hidroxid de sodiu, respectiv în alcool etilic și în dioxan, se constată diferențe semnificative, care rezultă din alura curbelor de absorbție (fig. 1, 2, 3).

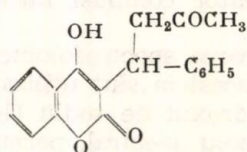
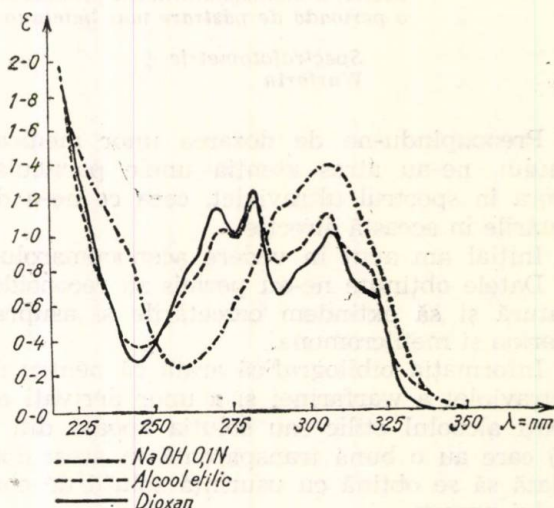


Fig. 1 — Warfarină



În primul rînd este necesar să atragem atenția asupra faptului că operînd în mediu alcalin, acenocumarolul spre deosebire de warfarină dă o colorație galbenă care se datorește prezenței cromoformului — NO₂ legat de nucleul aromatic.

Spectrele de absorbție obținute în domeniul ultraviolet, cu warfarină și respectiv cu acenocumarolul în soluție apoasă de hidroxid de sodiu 0,1 N, se deosebesc de cele obținute în alcool etilic și în dioxan.

Astfel benzile de absorbție din intervalele dintre 269 și 271 nm și 281 și 283 nm, obținute în soluțiile de alcool etilic și dioxan, dispar în cazul soluțiilor apoase de hidroxid de sodiu 0,1 N.

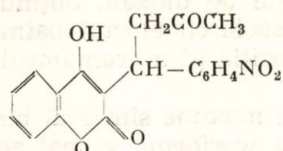
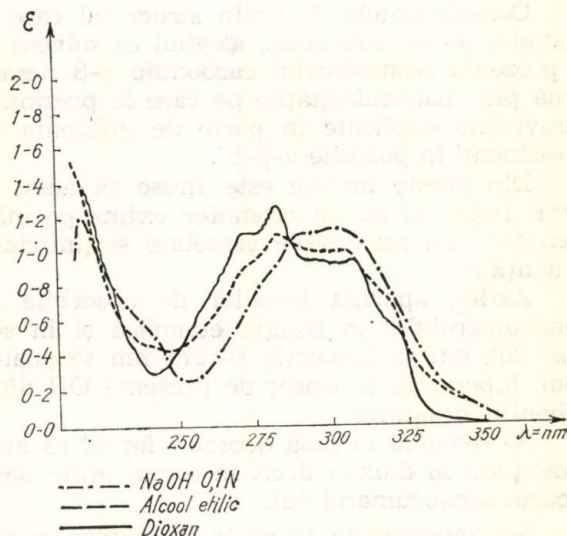


Fig. 2—Acenocumarol



Dispariția acestor benzi are loc în alcool etilic dacă se creează mediu alcalin, prin adăos de hidroxid de sodiu, datorită unui puternic efect hipsocrom care se poate atribui deschiderii inelului pironic (lactonic).

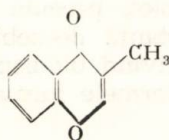
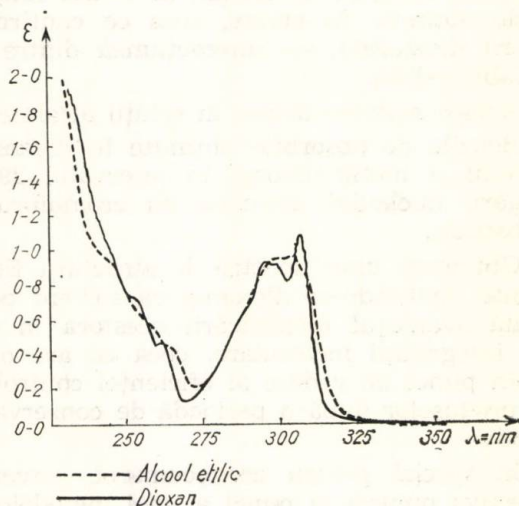


Fig. 3—Metilcromonă



Totodată, se remarcă faptul că maximele obținute în mediu alcalin sînt puternic aplatizate, avînd alura unor anvelope de benzi, ceea ce subliniază dezavantajul evident pe care îl prezintă utilizarea soluțiilor

alcaline, pentru determinările spectrofotometrice în ultraviolet ale warfarinei și acenocumarolului.

Comparând comportarea spectrală de absorbție în ultraviolet a warfarinei, acenocumarolului și metilcromonei, obținută în alcool etilic și, respectiv, în dioxan, se observă că în dioxan maximele sînt mai bine evidențiate decît în alcool etilic, mai ales în cazul acenocumarolului și al metilcromonei.

Considerentele de ordin structural care ne-au determinat să luăm în studiu aceste substanțe, alegînd ca solvent dioxanul și care țin seama de prezența cromoforului carbonilic α - β nesaturat și substituit, se confirmă prin particularitățile pe care le prezintă acest cromofor în lumina ultravioletă explicate în parte de influența pe care o exercită diferiți substituenți în pozițiile α - β - β' .

Din aceste motive este firesc ca acest cromofor să nu fie interpretat izolat, ci ca un cromofor extins pe măsura conjugării cu ceilalți cromofori din moleculele cercetate și ținîndu-se seama de efectul substituenților.

Astfel, apariția benzilor de absorbție în cazul warfarinei și al acenocumarolului în soluție etanolică și în soluție de dioxan, obținute la $\lambda=269$ nm și, respectiv $\lambda=271$ nm se poate asocia cu efectul batmocrom, hipercrom provocat de prezența OH din poziția β' a cromoforului carbonilic nesaturat.

Se remarcă în mod deosebit faptul că aceste maxime sînt mai bine evidențiate în dioxan decît în alcool etilic pentru warfarină și mai ales în cazul acenocumarolului.

Spasmocromona prezintă în dioxan o maximă la $\lambda=261$ nm mai bine individualizată decît în soluție etanolică; prezența grupării — CH₃ în poziția α a cromoforului carbonilic α - β nesaturat explică efectul hipsocrom — hipocrom care se observă ($\Delta\lambda \approx 10$ nm).

Individualizarea este de asemenea evidentă și pentru maximele obținute în soluțiile de dioxan la $\lambda=281$ nm, respectiv, $\lambda=283$ nm, față de cele obținute în etanol, ceea ce confirmă avantajele analitice ale utilizării dioxanului — interacțiunea dintre solvent și substanță fiind apreciabil redusă.

Aceste maxime dispar în soluții alcaline de hidroxid de sodiu.

Benzile de absorbție obținute în dioxan pentru warfarină, acenocumarolul și metilcromona, în intervalul 290—310 nm, se pot atribui conjugării nucleului aromatic cu cromoforul carbonilic α - β nesaturat și substituit.

Obținerea unor spectre de structură fină cu maxime bine individualizate, folosindu-se dioxanul ca solvent pentru substanțele cercetate, prezintă avantajul identificării acestora în ultraviolet, precum și stabilirii integrității moleculare, ceea ce are o importanță deosebită mai ales din punct de vedere al eficienței controlului privind biodisponibilitatea produselor după o perioadă de conservare în formele farmaceutice respective.

În special pentru acenocumarol, cercetările efectuate au deschis perspectiva punerii la punct a unei metodologii mai specifice decît metoda polarografică (10) sau a altor metode care se adresează grupării nitro- din nucleul aromatic, grupare deosebit de stabilă și prin determinarea căreia nu se obțin informații corespunzătoare integrității moleculare.

În continuarea cercetărilor, s-a stabilit valoarea maximelor de pe curbele de absorbție spectrală și s-a verificat legea Lambert-Beer.

Rezultatele obținute au arătat că maximele pe care le prezintă curbele obținute în dioxan sînt spectrofotometrabile, ceea ce ne-a determinat să stabilim valorile extincțiilor specifice la diferite lungimi de undă ale substanțelor cercetate.

Astfel pentru warfarină s-au obținut :

$\lambda = 269 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 382$; $\lambda = 281 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 420$; $\lambda = 305 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 353$; pentru acenocumarol (trombostop) $\lambda = 271 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 572$; $\lambda = 283 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 642$; $\lambda = 306 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 481$; pentru metilcromonă (spasmocromonă) $\lambda = 261 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 250$; $\lambda = 295 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 480$; $\lambda = 306 \text{ nm}$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 550$.

Pe baza acestor date au fost stabilite tehnicile de dozare spectrofotometrică în ultraviolet pentru acenocumarol și spasmocromonă din produsele medicamentoase industriale.

În acest scop s-au făcut verificări prealabile pentru a stabili în ce măsură excipienții folosiți la comprimate sau drajejiere ar putea să interfereze determinările respective.

Rezultatele obținute au arătat că excipienții folosiți pentru condiționarea industrială nu interferează determinările spectrofotometrice, aceste date fiind verificate atît pentru industria noastră de medicamente, cît și pe unele produse străine.

TEHNICA DE LUCRU

Pentru dozarea acenocumarolului din Trombostop sub formă de comprimate, se cîntărește o cantitate echivalentă cu aproximativ 0,001 g acenocumarol din comprimatele pulverizate în prealabil, se aduce într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 40—60 ml dioxan, se agită bine, se lasă în repaus o oră, apoi se aduce la semn cu dioxan. Se filtrează, se aruncă primii 20—30 ml soluție și se spectrofotometrează folosindu-se

Tabelul I

Dozarea acenocumarolului din trombostop comprimate

Nr. crt.	$\lambda = 271 \text{ nm}$ mg/compr.	$\lambda = 282 \text{ nm}$ mg/compr.	$\lambda = 306 \text{ nm}$ mg/compr.
1	2,10	2,08	2,08
2	2,02	1,99	2,01
3	1,95	1,96	1,93
4	2,05	2,07	2,08
5	1,92	1,91	1,90
6	2,00	2,02	2,02
7	1,92	1,93	1,93
8	2,01	2,01	2,01
9	1,90	1,91	1,91
10	1,95	1,99	1,96
11	1,99	1,98	1,99
12	1,90	1,89	1,91
	$M = 1,98$ $S_M = \pm 0,018$ $S = \pm 0,05$ $t_\alpha = 2,20$ $A = 1,98 \pm 0,04$	$M = 1,97$ $S_M = \pm 0,016$ $S = \pm 0,05$ $t_\alpha = 2,20$ $A = 1,97 \pm 0,04$	$M = 1,97$ $S_M = \pm 0,018$ $S = \pm 0,06$ $t_\alpha = 2,20$ $A = 1,97 \pm 0,04$

cuve de cuarț de 1 cm iar ca lichid de compensație, dioxan la lungimile de undă $\lambda=271\pm 1$ nm ; $\lambda 283\pm 1$ nm ; și $=306\pm 1$ nm.

Se determină concentrația cu ajutorul extincțiilor specifice, corespunzătoare lungimilor de undă respective (tabelul I).

Aceeași tehnică a fost aplicată în cazul comprimatelor de Sincumar de proveniență R.P.U., conținând 2 mg acenocumarol/comprimat, cu următoarele rezultate (tabelul II).

Tabelul II

Dozarea acenocumarolului din sincumar comprimate

Nr. crt.	$\lambda = 271$ nm mg/compr.	$\lambda = 282$ nm mg/compr.	$\lambda = 356$ nm mg/compr.
1	1,96	1,96	1,97
2	2,07	2,04	2,06
3	1,91	2,07	2,05
4	1,91	1,89	1,88
5	2,08	1,99	1,94
6	1,95	1,96	1,95
7	2,05	2,07	2,07
8	2,01	2,01	2,00
9	1,98	1,96	1,98
10	1,94	1,95	1,95
	M = 1,96 S _M = $\pm 0,02$ S = $\pm 0,07$ t _{α} = 2,20 A = $1,96\pm 0,04$	M = 1,99 S _M = $\pm 0,01$ S = $\pm 0,06$ t _{α} = 2,20 A = $1,99\pm 0,02$	M = 1,98 S _M = $\pm 0,01$ S = $\pm 0,06$ t _{α} = 2,20 A = $1,98\pm 0,02$

În cazul dozării metilcromonei din Spasmocromonă drajeuri, se cîntărește o cantitate corespunzătoare la 0,10 g metilcromonă, se aduce într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 40—60 ml dioxan, se agită bine, se lasă în repaus o oră și se aduce la semn cu dioxan. Se filtrează,

Tabelul III

Dozarea metilcromonei din spasmocromonă drajeuri

Nr. crt.	$\lambda = 261$ nm g/drajeu	$\lambda = 292$ nm g/drajeu	$\lambda = 306$ nm g/drajeu
1	0,098	0,096	0,097
2	0,099	0,098	0,099
3	0,098	0,099	0,098
4	0,105	0,104	0,104
5	0,097	0,098	0,098
6	0,098	0,097	0,097
7	0,097	0,097	0,098
8	0,097	0,098	0,098
9	0,102	0,103	0,102
10	0,098	0,100	0,101
11	0,106	0,105	0,104
12	0,103	0,104	0,102
	M = 0,099 S _M = $\pm 0,01$ S = $\pm 0,04$ t _{α} = 2,20 A = $0,099\pm 1,022$	M = 0,099 S _M = $\pm 0,009$ S = $\pm 0,10$ t _{α} = 2,20 A = $0,099\pm 0,015$	M = 0,099 S _M = $\pm 0,01$ S = $\pm 0,03$ t _{α} = 2,20 A = $0,099\pm 0,015$

se aruncă primii 20—30 ml soluție, 1 ml din această soluție se diluează cu dioxan la 100 ml.

Se citesc extincțiile soluției la spectrofotometru în cuve de cuarț de 1 cm, folosindu-se dioxan ca lichid de compensație la lungimile de undă $\lambda = 261 \pm 1$ nm ; $\lambda = 295 \pm 1$ nm ; $\lambda = 306 \pm 1$ nm.

Se determină concentrația cu ajutorul extincțiilor specifice, corespunzătoare lungimilor de undă respective (tabelul III).

Tehnica stabilită este deosebit de simplă iar specificitatea și precizia rezultatelor se încadrează în exigențele care caracterizează controlul medicamentelor.

CONCLUZII

Orientându-ne atenția asupra comportării spectrale în ultraviolet a cromoforului carbonilic α - β nesaturat din moleculele unor produși din grupa benzopiranului (warfarina, acenocumarolul, metilcromona), am reconsiderat solvenții utilizați în mod curent pentru dozările spectrofotometrice în ultraviolet ale acestor medicamente și am obținut rezultate mai bune folosind dioxanul.

Acest solvent, al cărui moment dipolar este O.D., a permis evidențierea spectrelor de structură fină cu posibilități avantajoase de valorificare analitică în controlul medicamentelor respective.

Curbele spectrale obținute în cazul warfarinei și acenocumarolului în soluții de hidroxid de sodiu prezintă dezavantajul unor maxime aplatizate, care au alura unor anvelope de benzi.

Spre deosebire de alcoolul etilic, în cazul warfarinei al acenocumarolului și al metilcromonei curbele obținute în 1—4 dioxan au permis evidențierea comportării cromoforului carbonilic α - β nesaturat, conjugat — extins, și a efectelor unor substituenți în pozițiile α și β .

Datele obținute permit identificarea în ultraviolet a substanțelor respective, precum și dozarea acestora în condiții deosebit de eficiente pentru controlul medicamentelor, deoarece prezintă avantajul stabilirii integrității moleculare cercetate și, evident, a biodisponibilității, mai ales după o perioadă de conservare mai îndelungată.

BIBLIOGRAFIE

1. CHARLES E. — Frost Fr., 1, 397 ; din C.A., 1965, 4 101.
2. CARRY A. S. — *Pharm. Pharm.*, VII, 12—969—989—1965.
3. * * * — *Drug Stand.*, 1957, 25, 34.
4. GILLAM A. E., STEIN E. S. — An introduction to electronic absorption spectroscopy in organic chemistry, Londra, 1955.
5. LEAHY J. S., WETERHOUSE C. E. — *Analyst*, 1960, 85, 492—494.
6. BEYRICH TH. — *Pharmazia*, 1964, 11, 700.
7. * * * — Merck Index, 1960.
8. WOODWARD J. — *Ann. chem. Soc.*, 1942, 63, 1 123.
9. WOODWARD J. — *Ann. chem. Soc.*, 1942, 63, 72—76.
10. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965.

Articol intrat în redacție la 20.VIII.1975.

Indicele de clasificare : 615.771.6 Warfarin : 545.822

SUMMARY

R. Vasiliev, Elena Şişman — SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION IN ULTRAVIOLET LIGHT OF SOME DRUGS OF THE BENZOPYRAN GROUP

Investigations on the behaviour of the spectra in ultraviolet light of certain benzopyran products showed that, owing to the pyronic ring (lactonic), the products studied (warfarin, acenocoumarol, methylchromone) present an α and β unsaturated, substituted, extended conjugated carbonyl chromophore. This led to reconsideration of the solvents used and the preference given to apolar solvents.

Particularly favourable results were obtained with 1—4 dioxane as solvent, whose dipole moment is revealing fine structure spectra, with the possibility of identifying and determining the products investigated.

The procedures developed were applied to commercial products (Thrombo-stop, Syncoumar, Spasmocromone tablets) and had the advantage of being able to identify and establish the molecular integrity of the substances investigated, i.e. the biodegradability of the commercially conditioned products, even after a longer storage period.

РЕЗЮМЕ

Р. Васильев, Елена Шишман — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧАХ — НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ БЕНЗОПИРАНА

Исследованные осуществленные относительно аспектов ультрафиолетового спектра некоторых производных из группы бензопирана показали, что вследствие наличия пиринового кольца (лактонового) исследованные авторами препараты — варфарин, аценокумарол, метилхромона — обладают α — β ненасыщенным карбонильным распространено связанным, замещенным хромофором, что требует пересмотра использованных растворителей отдавая предпочтение аполлярным растворителям.

Были получены весьма благоприятные результаты при использовании 1—4 диоксана в качестве растворителя, обладающего дипольным моментом О.Д., что позволило выявить спектры тонкой структуры с возможностями идентификации и количественного определения исследованных продуктов.

Установленные методы были применены в отношении некоторых лекарственных форм (таблетки), кондиционированных для промышленности — „Тромбостоп“, „Синкумар“, „Спазмохромона“, представляющих преимущество, заключающееся в идентификации и установлении молекулярной ценности исследованных препаратов и соответственно биорасположения индустриально кондиционированных препаратов после более продолжительного их хранения.

Contribuții la îmbunătățirea conținutului în principii active la *Cynara Scolymus*

A. Ionică, Maria Alexandru, Margareta Pavel, Marcela Guja

Lucrare efectuată în Laboratorul de botanică al
Facultății de farmacie, București

REZUMAT

Procaina stimulează creșterea plantelor de Cynara scolymus, atunci când semințele sînt tratate timp de 3—6 ore cu concentrații cuprinse între 0,1—10 mg/l. În primele zile de la germinația semințelor tratate, se remarcă o creștere considerabilă a plantulelor, în special a radiculelor. Cele mai bune rezultate au fost obținute în cazul variantelor B₁ și C₁ (timp de tratament — 3 ore, cu concentrații de procaină de 1 mg/l și 10 mg/l). Stimularea creșterii plantelor se menține în tot cursul experiențelor, creșterea fiind progresivă de la prima la ultima zi de analiză. Plantele adulte crescute din semințe tratate cu procaină au un conținut mărit în principii active (polifenoli totali exprimați în cinarină și flavone) cu 20—94% față de proba de control, netratată.

Plante medicinale
Procainum

Stimulare chimică
Creștere

Problema stimulării creșterii plantelor, în special a celor medicinale, se află în ultimii ani în preocuparea colectivului nostru.

Scopul principal al acestor cercetări este obținerea în final a unui procent ridicat în principii active în vederea valorificării superioare a plantelor medicinale.

În cercetările noastre am utilizat procaina, cunoscută în literatura de specialitate ca stimulator nou de creștere (1, 5, 6, 7).

Cercetările referitoare la influența acesteia asupra plantelor au produs în ultimii ani multe surprize.

Numeroase lucrări apărute pînă în prezent studiază efectul procainei asupra plantelor inferioare. Astfel, la bacterii, P. Brînzeu și Vl. Topciu (1952) semnalează un efect bacteriostatic, zece ani mai târziu, Pop și colab. (1962) au arătat că procaina stimulează diviziunea celulară la alge. Asupra drojdiilor ea manifestă un efect de stimulare a respirației (A. Aslan și S. Cîmpeanu), iar asupra ciupercilor fitopatogene, care produc fâinarea la plante, procaina are un efect chemoterapeutic (J. Dekker, 1961; G.I. Niemann, 1964). În ce privește efectul procainei asupra plantelor superioare, lucrările publicate tratează o gamă mai largă de probleme din domeniul fiziologiei vegetale: efectul asupra germinației semințelor, creșterii și dezvoltării plantelor, rizogenezei, absorbției radiculare, precocității maturării fructelor și, în special, asupra măririi productivității la hectar a unor plante de cultură (1, 2, 3, 4, 7).

În lucrarea de față s-a cercetat efectul stimulator al procainei asupra creșterii și dezvoltării plantelor de *Cynara scolymus*, în vederea îmbunătățirii conținutului în principii active, dat fiind solicitarea din ce în ce mai mare a acestei specii de către industria noastră farmaceutică.

MATERIAL ȘI TEHNICĂ DE LUCRU

În experiențele noastre am utilizat semințe de *Cynara scolymus* L. furnizate de Academia de științe agricole. Înainte de punerea la germinat, semințele au fost selecționate în scopul obținerii unui material vegetal omogen și apoi tratate cu soluții de clorhidrat de procaină de diferite concentrații. În funcție de concentrația soluției de procaină și

Tabelul 1

Stabilirea variantelor experimentale în funcție de concentrația soluției de procaină și de timpul de tratament

Varianta	Concentrația soluției de procaină (mg/l)	Timpul de tratament (ore)
A ₁	0,1	3
A ₂	0,1	6
B ₁	1	3
B ₂	1	6
C ₁	10	3
C ₂	10	6

de durata tratamentului, am alcătuit mai multe variante experimentale cuprinse în tabelul I.

Tratamentul a fost aplicat o singură dată, prin scufundarea semințelor uscate în soluție de procaină timp de 3 și 6 ore. Paralel am pregătit și o probă martor, constituită din semințe de *Cynara* păstrate în apă distilată pe toată durata tratamentului. După tratament, semințele au fost trecute în germinatoare, pe un strat de

vată acoperit cu rondele de hîrtie de filtru. Germinația s-a desfășurat în condițiile laboratorului, la o temperatură cuprinsă între 22° și 24°C. Umectarea semințelor s-a făcut zilnic cu apă de robinet, după necesitate. S-au efectuat măsurători în cea de a 8-a, a 10-a, a 12-a și a 14-a zi de la tratament, privind creșterea în lungime a radiculei, hypocotilului, iar prin însumarea lor s-a obținut creșterea întregii plantule. Cu mediile de creștere obținute s-a calculat diferența de alungire față de martor și sporul procentual, prin considerarea martorului cu o creștere de 100%.

Datele obținute sînt consemnate în tabele și exprimate grafic în figura 1. Rezultatele pozitive obținute în condițiile de laborator privind stimularea creșterii în lungime a plantulelor de *Cynara* ne-au determinat să continuăm aceste investigații în teren experimental.

În acest scop, semințele de *Cynara* tratate cu soluție de procaină, în aceleași condiții ca în faza de laborator, au fost semănate în câmp la data de 1.IV.1974 la stațiunea experimentală Domnești a I.C.S.M.C.F., conform normelor agrotehnice, alcătuiindu-se 8 loturi (6 tratate cu procaină și 2 martori).

Atît variantelor, cît și martorilor li s-au aplicat lucrări agricole corespunzătoare. Experiențele au fost repetate și în cel de al 2-lea an, respectîndu-se aceleași condiții ca în anul precedent. A fost urmărită periodic creșterea plantelor, stabilindu-se o serie de date biometrice privind înălțimea plantei în cm, numărul frunzelor, lungimea frunzei. Recoltarea materialului vegetal s-a făcut în două etape, la data de 4 iulie și la 30 august, în anul 1974 și în 1975. După recoltare, frunzele

au fost uscate la temperatura laboratorului (22—24°) timp de 14 zile, după care s-a trecut la determinarea conținutului în principii active din frunze. Dozările au fost efectuate pe material pulverizat, în număr de 3 pentru fiecare variantă, comparativ cu martorul. Metoda de dozare folosită a fost cea prevăzută de Farmacopeea română, ed. a VIII-a (8).

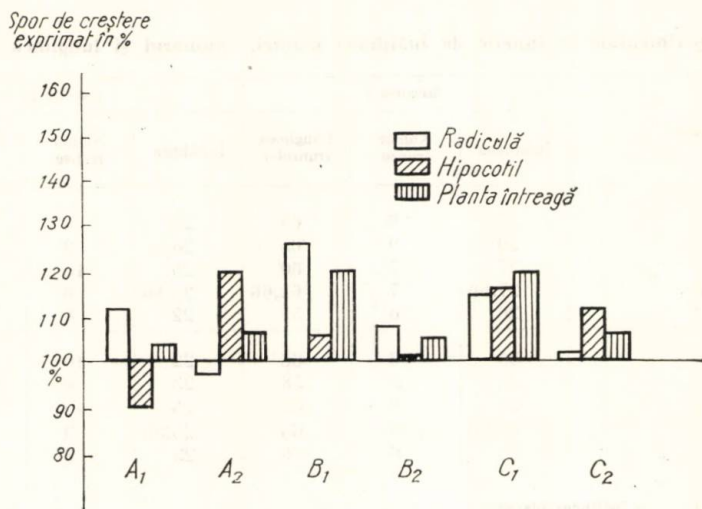


Fig. 1. — Exprimarea procentuală a creșterii rădăcii, hipocotilului și plantulei întregi tratate cu procaină, la a 14-a zi de analiză, față de creșterea organelor similare de la martor, considerat 100%.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din examinarea figurii 1 se observă efectul stimulator al procainei asupra creșterii plantulelor de *Cynara scolymus* la toate variantele experimentate.

Se remarcă dependența efectului stimulator de concentrația soluției de procaină și de timpul de tratament. Cea mai bună s-a dovedit a fi concentrația de 1 mg/l aplicată semințelor înainte de germinare, timp de 3 ore (variante B₁). Valori apropiate a prezentat și concentrația de 10 mg/l, în timp ce efectul concentrației de 0,10 mg/l este mai redus.

O examinare mai atentă a rezultatelor obținute scoate în evidență faptul că procaina stimulează mai puternic alungirea rădăcii, obținându-se un spor de creștere la varianta B₁ de 20—38% față de martor, iar la varianta A₂ și C₁ de 20%. Urmărind creșterea în lungime a hipocotilului se constată că și în acest caz se înregistrează sporuri de creștere la variantele C₁ și C₂ cu 20% față de creșterea martorului. Se remarcă cu multă ușurință faptul că alungirea hipocotilului este favorizată de concentrația cea mai mare a soluției de procaină (10 mg/l).

Considerăm însă că acțiunea stimulatoră a procainei este mai evidentă în cazul urmăririi procesului de creștere la nivelul întregii plante (fig. 1). Datele obținute în acest sens sînt semnificative. Astfel, la variantele B₁ și C₁ se înregistrează un spor însemnat de creștere de 20%, respectiv 18%, în timp ce la celelalte variante sporul de creștere este numai de 5—10%. Creșterea plantulelor este puternic stimulată între a 8-a și a 10-a zi de analiză, înregistrîndu-se la varianta B₁ o diferență față de martor de 51 cm, în timp ce în ziua a 14-a valoarea acesteia

este de numai 33 cm. Rezultatele pozitive obținute în laborator au fost confirmate de cercetările experimentale în câmp.

Din analiza datelor cuprinse în tabelul II se observă că înălțimea medie a plantelor tratate cu procaină este mai mare cu 3,66 cm față

Tabelul II

Variante experimentale în funcție de înălțimea plantei, numărul și lungimea frunzelor

Varianta	Recolta I			Recolta II		
	Înălțimea	Număr frunze	Lungimea frunzelor	Înălțimea	Număr frunze	Lungimea frunzelor
A ₁	27	6	63	24	8	70
B ₁	29	9	65	28	9	56
C ₁	27	7	60	25	10	78
Media generală	27,66	7	62,66	25,66	9	68
Martor	26	6	55	22	8	66
A ₂	30	6	66	22	10	58
B ₂	25	8	58	23	9	68
C ₂	25	6	65	25	10	73
Media generală	26,66	6	63	23,33	9	66,66
Martor	23	6	66	23	8	64

Legenda;

I = înălțimea plantei;
Nr.fr. = număr de frunze
L.fr. = lungimea frunzei

de martor; maximum de înălțime îl deține varianta A₂ din prima recoltă (cu 7 cm mai mult) și varianta B₁ din cea de a doua recoltă (cu 6 cm mai mult).

De asemenea numărul frunzelor ca și lungimea frunzei, prezintă valori mai mari față de martor la toate variantele experimentate.

În continuarea cercetărilor noastre am urmărit influența procainei asupra conținutului în principii active, la frunzele recoltate. Rezultatele obținute în urma determinărilor de laborator sînt redade în tabelul III.

Variația conținutului în polifenoli totali exprimați în cinarină și flavone al frunzelor de timp de 3 și 6 ore,

Varianta	1 an							
	Polifenoli cinarinici		Diferență relativă față de martor		Flavone		Diferență relativă față de martor	
	I	II	I	II	I	II	I	II
A ₁	—	—	—	—	—	—	—	—
B ₁	0,90	2,14	97	175	0,78	0,22	130	122
C ₁	1,11	1,66	121	136	0,87	0,29	145	161
Martor	0,92	1,22	100	100	0,60	0,18	100	100
A ₂								
B ₂								
C ₂								
Martor								

Din analiza succintă a datelor cuprinse în tabel se poate remarca acțiunea favorabilă pe care a exercitat-o procaina asupra conținutului în principii active, respectiv polifenoli totali exprimați în cinarină și flavone, al căror procent a fost considerabil îmbunătățit. Se evidențiază și de această dată eficiența maximă a procainei atunci când este administrată semințelor în concentrație de 1 mg/l timp de 3 ore. Asistăm în aceste condiții la o creștere a conținutului în polifenoli cinarinici, care la varianta B₁ depășește cu mult valoarea matorului, realizându-se un spor de 70%.

De asemenea, conținutul în flavone se dublează la varianta C₁, cu un spor de 64% față de mator, urmată de varianta B₁ cu un spor de 44%. Menționăm totodată că rezultatele obținute în al doilea an de recoltare sînt în concordanță cu cele din primul an, uneori fiind chiar depășite. Procaina duce în final la o sporire a producției de masă verde (tabelul IV).

Cele mai bune variante de tratament s-au dovedit a fi tot varianta B₁, unde sporul de producție obținut a fost de 7 050 kg la hectar (50%) și varianta C₁, cu un spor de 7 710 kg/ha (54%) față de mator.

În tabelul V sînt cuprinse sporurile totale de creștere în principii active raportate la cantitatea de masă verde obținută pe suprafața de cultură, comparativ cu matorul. Pentru a ilustra mai convingător, am prezentat aceste rezultate și sub formă de grafice (fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7).

CONCLUZII

1. Procaina stimulează creșterea plantelor de *Cynara scolymus* ca urmare a tratării semințelor cu concentrații cuprinse între 0,1 și 10 mg/l.

2. Efectul său este diferit în funcție de concentrație, de organul plantei și de durata tratamentului. Cele mai active au fost concentrațiile de 1 mg și 10 mg/l.

3. Acțiunea procainei a fost mai puternică cînd tratamentul a fost aplicat timp de 3 ore. Prolungirea tratamentului peste 3 ore duce la diminuarea efectului stimulator.

Tabelul III

***Cynara Scolymus*, tratate cu soluții de procaină de concentrații 0,1 mg/l–10 mg/l, comparativ cu o probă mator**

2 ani							
Polifenoli cinarinici		Diferență relativă față de mator		Flavone		Diferență relativă față de mator	
colta							
I	II	I	II	I	II	I	II
0,90	1,24	90	117	0,15	0,29	83	116
0,97	1,81	97	170	0,22	0,36	122	144
1,02	1,58	102	149	0,35	0,41	194	164
1,00	1,06	100	100	0,18	0,25	100	100
0,92	1,52	90	100	0,18	0,27	72	90
1,01	1,66	99	109	0,20	0,26	80	86
1,04	1,58	102	104	0,28	0,29	112	96
1,02	1,52	100	100	0,25	0,30	100	100

Tabelul IV

Sporirea producției de masă verde în funcție de varianta de tratament față de martor

Varianta	Producția kg/ha			Spor de producție față de martor	
	Recolta I	Recolta II	Total	Kg	%
A ₁	7 050	11 790	18 840	4 800	34
B ₁	10 590	10 500	21 090	7 050	50
C ₁	8 900	12 850	21 750	7 710	54
Martor	6 690	7 350	14 040	—	—
A ₂	8 700	10 440	19 140	800	4
B ₂	9 090	10 300	19 390	1 090	6
C ₂	8 640	12 090	20 730	2 430	13
Martor	7 350	10 950	18 300	—	—

Tabelul V

Sporurile totale de creștere în principii active raportate la cantitatea de masă verde obținută pe suprafața de cultură, față de martor

Varianta	Producția		Polifenoli cinarici		Flavone	
	kg/ha	%	kg/ha	%	kg/ha	%
A ₁	18 840	134	209,64	145	44,76	147
B ₁	21 090	150	292,77	202	61,09	201
C ₁	21 750	154	295,81	203	83,83	275
Martor	14 040	100	144,81	100	30,41	100
A ₂	19 140	104	238,72	99	43,84	85
B ₂	19 390	105	262,78	107	44,96	88
C ₂	20 730	113	280,87	116	59,25	115
Martor	18 300	100	241,41	100	51,22	100

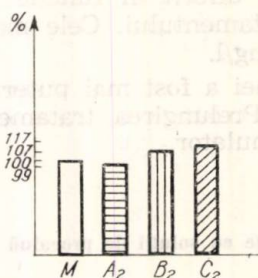
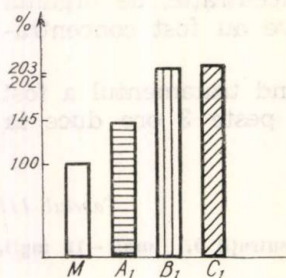


Fig. 2, 3 — Variația conținutului în polifenoli cinarici, exprimată în procente față de martor (100%).

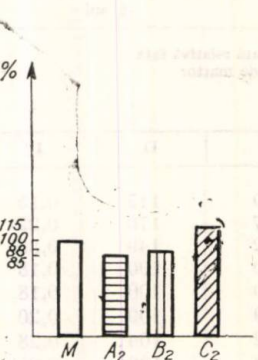
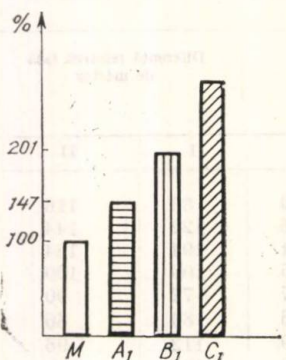
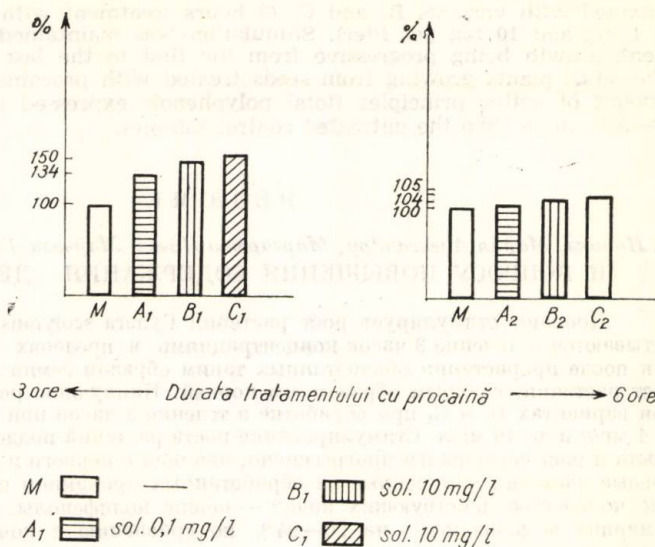


Fig. 4, 5 — Variația conținutului în flavone, exprimată în procente față de martor (100%).

Fig. 6, 7 — Variația producției de masă verde, exprimată în procente față de marker (100%).



4. Procaina stimulează creșterea conținutului în principii active al frunzelor de *Cynara*, obținându-se un spor de 70% de polifenoli cinarinici și de 64% de flavone.

5. Tratamentul cu procaină al semințelor luate în studiu duce la un spor de producție de masă verde în medie de 50%.

BIBLIOGRAFIE

1. CACHIȚĂ-COSMA D., IONICĂ A., POPOVICI GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 3, 211—214.
2. CACHIȚĂ-COSMA D., IONICĂ A., POPOVICI GH. — *Stud. Cercet. Biol. Ser. Botanică*, 1971, 23, 3, 251—253.
3. IONICĂ A., CACHIȚĂ-COSMA D., ȘEICARU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1968, 16, 8, 477—482.
4. IONICĂ A., CACHIȚĂ-COSMA D., POPOVICI GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 2, 85—92.
5. IONICĂ A., CACHIȚĂ-COSMA D., POPOVICI GH., RĂDULESCU T. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 8, 501—506.
6. IONICĂ A., ALEXANDRU MARIA, CACHIȚĂ-COSMA D., BERCUS V. — *Stud. Cercet. Biol. (sub tipar)*.
7. POPOVICI GH. — Teză de doctorat, Cluj-Napoca, 1973.
8. * * * — *Farmacopeea română*, ed. a VIII-a, p. 286.

Articol intrat în redacție la 1.III.1976

Indicele de clasificare : 615.758.15—092.258
582.998 : 615.781.6

SUMMARY

A. Ionică, Maria Alexandru, Margareta Pavel, Marcela Gheorghiu — *CYNARA SCOLYMUS*. CONTRIBUTIONS TO THE IMPROVEMENT OF ITS CONTENT IN ACTIVE PRINCIPLES

Procaine stimulates the growth of *Cynara scolymus* plants when the seeds are treated for 3—6 hours with procaine concentrations of 0.1—10 mg/liter. Within the first few days after germination of the seeds treated, the seedlings showed a considerable growth, especially the radicles. The best results were

obtained with variants B₁ and C₁ (3 hours treatment with procaine concentrations of 1 mg and 10 mg per liter). Stimulation was maintained throughout the experiment, growth being progressive from the first to the last day of the experiment. The adult plants growing from seeds treated with procaine contained an increased amount of active principles (total polyphenols expressed in cynarin and flavone), 20—94% more than the untreated control samples.

РЕЗЮМЕ

А. Ионикэ, Мария Александру, Маргарета Павел, Марчела Георгиу — *Synara scolymus*.
К ВОПРОСУ ПОВЫШЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЧАЛ

Прокаин стимулирует рост растения *Synara scolymus*, когда его семена обрабатываются в течение 3 часов концентрациями в пределах 0,2—10 мг/л. В первые дни после прорастания обработанных таким образом семян отмечается значительный рост растения, главным образом его корней. Наилучшие результаты были получены при вариантах В₁ и С₁ при обработке в течение 3 часов при концентрациях прокаина от 1 мг/л и до 10 мг/л. Стимулирование роста растений поддерживалось во все бремя опыта и рост совершался прогрессивно, начиная с первого и до последнего дня опыта. Зрелые растения полученные из обработанных прокаином семян содержат повышенные количества действующих начал — общие полифенолы, представленные в форме цинарина и флавонов — на 20—94 % по сравнению с контрольными необработанными семенами.

Aplicarea cromatografiei în strat subțire la urmărirea conservării unguentelor cu hormoni steroizi

Petra Ban, Teodora Stanciu

Catedra de tehnică farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

Se aplică metoda cromatografiei în strat subțire la studiul stabilității unguentelor pe bază de Hidrocortizon acetat din industria noastră farmaceutică, urmărindu-se, pe o durată de 3 ani, conservarea acestora. Pentru a ajunge la concluzia că aceste unguente sînt stabile pe durata de timp urmărită, pierderile în substanță activă fiind relativ mici, s-au identificat și dozat substanțele active conținute în unguentele respective.

*Cromatografie
Hormoni steroizi
Hydrocortisonum*

Literatura de specialitate recomandă pentru identificarea hidrocortizon-acetatului și a neomicin-sulfatului diferite procedee, bazate în special pe reacțiile de culoare pe care le dau aceste substanțe.

Problema atît de importantă a urmăririi stabilității componentelor active din aceste unguente, realizate de industria noastră de medicamente, poate fi rezolvată astăzi aplicîndu-se metoda de cromatografie în strat subțire, metodă care a reușit să se impună în ultima vreme, prezentînd avantajul rapidității și al preciziei.

De aceea, metoda de cromatografie în strat subțire s-a extins foarte mult în cercetările de laborator.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Tehnica utilizată de noi se bazează pe metoda de cromatografie în strat subțire ascendentă, care ne-a condus la rezultate reproductibile și exacte.

S-au folosit cromatoplăci de 4/20 cm și grosimea de 2 mm, pe care adsorbantul Silicagel G Merck a fost întins uniform, cu ajutorul aparatului de aplicare a adsorbantului în straturi de 0,35 mm grosime.

Plăcile cromatografice au fost activate la 140°, timp de 20 minute.

Spoturile s-au aplicat cu ajutorul unei micropipete, la o distanță de 2 cm de la marginea inferioară a cromatoplăcii.

Bacurile cromatografice se pregătesc astfel, încît atmosfera din interior să se satureze cu eluentul cu care se lucrează.

Sistemele de eluenți folosite sînt cele conținute în tabelul I, iar revelatorii utilizați sînt cuprinși în tabelul II.

Sistemele de eluenți folosite în determinările experimentale

Nr. crt.	Solvenții ce alcătuiesc sistemul respectiv	Proportia
1	Cloroform — acetonă	90 : 10
2	Cloroform — acetonă	80 : 20
3	Ciclohexan — cloroform — acid acetic glacial	70 : 20 : 10
4	Clorură de metilen — acetonă	80 : 20
5	Cloroform — acid acetic glacial	90 : 10
6	Clorură de metilen — acid acetic glacial	90 : 10
7	Clorură de metilen — acetonă	25 : 5
8	Ciclohexan — acetat de etil — apă	25 : 75 : 1
9	Clorură de metilen — acid acetic glacial — acetonă — ciclohexan — cloroform	80 : 25 : 5 : 80 : 10
10	Izo-octan — metanol	50 : 50
11	N — propanol — acid acetic — apă	50 : 50 : 45
12	N — butanol — acid acetic — apă	40 : 20 : 20

Tabelul II

Revelatorii folosiți în determinările experimentale

Nr. crt.	Denumirea	Formula și modul de preparare
I	Săruri de tetrazolium a. Clorură de triphenil-tetrazolium b. albastru de tetrazolium	a. 1. Soluție apoasă 0,2% clorură de tetrazolium — 2 volume 2. Soluție apoasă 10%, hidroxid de sodiu — 1 volum Se face amestecul, extempore, se pulverizează cromatograma: spotul se colorează în roșu b. 1. Soluție apoasă 0,5% albastru de tetrazolium — 1 volum 2. Soluție metanolică, 10% hidroxid de sodiu — 3 volume Se face amestecul extempore, se pulverizează cromatograma; spotul se colorează în albastru violet
II	Acid sulfuric + vanilină 0,1%	Cu reactivul preparat, se pulverizează cromatograma, iar aceasta se aduce în etuvă la 110° timp de 5—10 minute
III	Ninhidrină	Soluție 0,2% ninhidrină în alcool n-butilic pur

Cercetările noastre s-au desfășurat în două etape.

Într-o primă etapă am cercetat prin tehnica cromatografică ascendentă următoarele substanțe etalon :

— Hidrocortizon alcool, soluție 0,10% în alcool etilic, din care s-au pipetat la strat spoturi cu un conținut în substanță activă de 100 μ g.

— Hidrocortizon acetat, soluție 0,10% în alcool etilic.

— Sulfat de neomicină, soluție apoasă 0,10%.

S-a reușit, prin aceasta să se pună în evidență următoarele :

1. Identificarea cu revelator albastru de tetrazol a spoturilor violet, bine delimitate, ale hidrocortizon-alcoolului și esterilor săi și a spoturilor de sulfat de neomicină colorate violet cu revelator ninhidrină, soluție 0,2% în alcool n-butilic.

2. Valorile R_F la care au migrat substanțele etalon cercetate, care au fost redată în tabelul III.

3. Sensibilitatea metodei cromatografice, rezultatele cercetărilor noastre experimentale fiind redată în tabelul IV.

Tabelul III

Valorile R_F

Nr. crt.	Eluent	Hidrocortizon alcool	Hidrocortizon acetat	Hidrocortizon hemisuccinat	Neomicin sulfat
1	I	—	—	—	—
2	II	—	—	—	—
3	III	—	0,21	—	—
4	IV	0,05	0,30	—	—
5	V	0,07	0,42	—	—
6	VI	0,22	0,51	—	—
7	VII	0,07	0,42	—	—
8	VIII	0,12	0,30	0,07	—
9	IX	—	—	0,05	—
10	X	0,50	0,53	0,07	—
11	XI	—	—	—	0,52
12	XII	—	—	—	0,54

Tabelul IV

Sensibilitatea metodei cromatografice

Nr. crt.	Amestec	Eluent	Revelator	Conc. în impur. c	Vol. mln pipetat V_0	$K = V_0 \cdot C$
1	Hidrocortizon acetat Hidrocortizon alcool	VI	Albastru de tetrazol	0,05	0,0125	$K = 0,05 \times 0,0125 = 0,000625$
		VII	Albastru de tetrazol	0,05	0,125	$K = 0,05 \times 0,0125 = 0,00625$
2	Hidrocortizon hemisuccinat Hidrocortizon alcool	X	Albastru de tetrazol	0,05	0,05	$K = 0,05 \times 0,05 = 0,0025$

În cea de a doua etapă am cercetat unguentele pe bază de hidrocortizon și anume : Hidrocortizon acetat 1% — Fabrica de antibiotice Iași și Cornemin — Fabrica de antibiotice Iași.

Am urmărit să determinăm stabilitatea substanțelor active din aceste unguente pe o durată de 3 ani, la diferite intervale de timp (6 luni, 1 an, 2 ani, 3 ani), acestea fiind păstrate la temperatura camerei.

Am extras cu solvenți adecvați substanțe active din unguente, realizând soluții de: 0,2% hidroclorhidrat de neomicină în cloroform și 0,2% sulfat de neomicină în cloroform, pe care le-am cercetat cromatografic, comparativ cu soluțiile etalon.

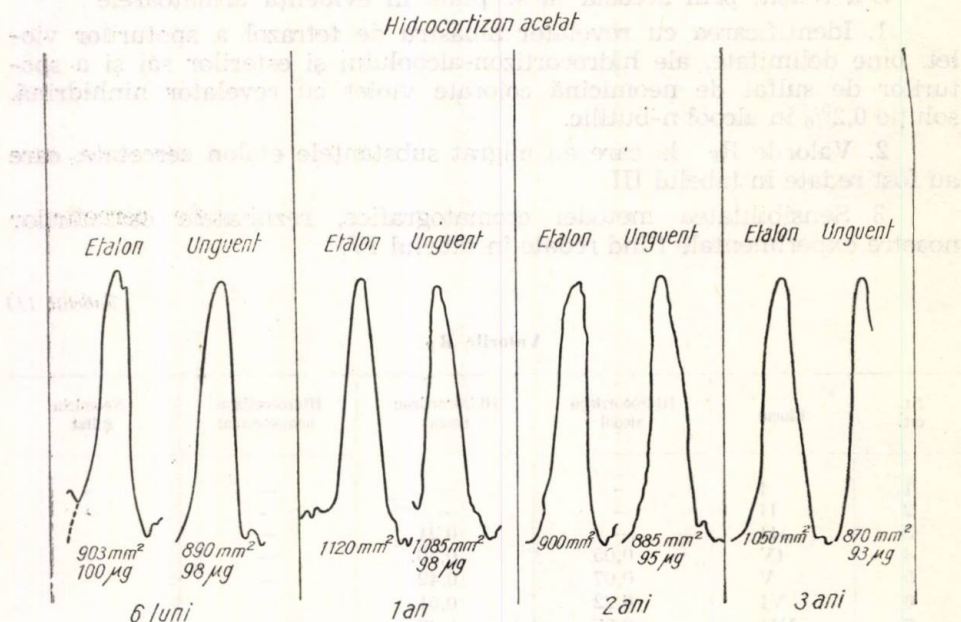


Fig. 1

Am constatat că spoturile substanțelor active extrase din unguente migrează la aceleași valori R_F ca substanțele etalon, având colorații identice și forme foarte apropiate de ale acestora.

La dozarea substanțelor active extrase din unguentele studiate, se constată că pierderile respective sînt neînsemnate pe duratele de timp de 6 luni și 1 an, iar după 3 ani ele sînt evaluate la 3% pentru hidroclorhidrat de neomicină și la 1% pentru neomicină sulfat, așa cum se poate observa din figura 1.

Concluzia la care ne-au condus cercetările efectuate este că unguentele pe bază de hidroclorhidrat de neomicină și neomicină sulfat sînt stabile, pierderile în hidroclorhidrat de neomicină fiind de 3% și în neomicină sulfat de 1% pe o durată de 3 ani.

BIBLIOGRAFIE

1. ABELSON D., BROOKS R. — Paper chromatography of steroids, London, Cambridge Univ. Press, 1961.
2. ANGELICO R., CREVINA G., GIOCOLI G. — Fraction and determination of the lipid and steroid of the thinlayer chromatography, *J. Chromatog.*, 18 (1), 57—69, 1965.

3. ARSEMAULT G. P. — A method for sample application in preparative thin-layer chromatography, *J. Chromatog.*, 1966, 21, 1, 155, 157.
4. BISHARA R., JOKOLIEVIC I. — Thin-layer chromatographic method for the determination of foreign steroides, *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59, 1, 124—125.
5. BUCH I. E. — The chromatography of steroids, Oxford, 1961.
6. DRUZHIMINA K. V. — Chromatography separation of corticosteroids on a thin-layer of silicagel, *Vopr. Med. Kim.*, 1965, 4, 81—87.
7. SANDOR G. — Analitical chemistry of steroids. VIII. Determination of conjugated ketosteroids in pharmaceutical products using the sodium borohydride method, *Magy Kem. Foly.*, 1969, 75, II, 509—513.
8. TONCHSTONE J. C., MENZEL P., DERTEL G. W., KNAPSTEIN P. — Rapi quantitative of D^4-3 Ketosteroids by thin-layer densitometry, *J. Chromatog.*, 1969, 44, 1, 190—192.

Articol intrat în redacție la 16.X.1974

Indicele de clasificare : 615.361.453 : 615.44

SUMMARY

Petra Ban, Teodora Stanciu — THIN LAYER CHROMATOGRAPHY USED FOR FOLLOWING UP THE PRESERVATION OF OINTMENTS WITH STEROID HORMONES

Thin layer chromatography was applied for the study of the stability of ointments with a hydrocortisone acetate base, a product of the Romanian pharmaceutical industry, following up their preservation over a period of three years. In order to ascertain their stability, the loss of active substance being relatively small over the period studied, the authors also identified and determined the active substances contained within the respective ointments.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Теодора Станчу — ПРИМЕНЕНИЕ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ КОНСЕРВИРОВАНИЯ МАЗЕЙ СОДЕРЖАЩИХ СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

В течение 3 лет авторы применяли метод тонкослойной хроматографии для исследования стабильности мазей румынского производства, в основании которых находился ацетат гидрокортизона, для проверки возможностей его лучшего консервирования. Для вывода о том, что эти мази оказались стабильными в течение указанного времени и что потери действующего начала были сравнительно малыми, авторы идентифицировали и подвергли количественному исследованию также другие активные вещества, содержащиеся в соответствующих мазях.

REFERATE

COMPRIMATE EFERVESCENTE, J.M.

Aiache, Pharm. Acta. Helv., 1974, 49, 5/6, 169—178

Investițiile din ultimul timp au dovedit că aceste comprimate au avut un succes foarte mare în rindul pacienților. Pentru aceasta, s-a pus problema formulării, fabricării, conservării și absorbției acestor comprimate.

Pentru a stabili formula unui comprimat efervescent trebuie să se aleagă principiul activ și în funcție de aceasta se stabilește amestecul generator de gaz, lubrifiantii, coloranții, aromatizantii și edulcoranții. Au dat rezultate foarte bune comprimatele efervescente cu aspirină, vitamina C (singură sau combinată cu aspirina), glicuronamida, paracetamol, cafeina, bromura de sodiu și potasiu, săruri de calciu (carbonat, gluconolat, glucoheptonat).

Efervescența este produsă fie de oxigen, care este mai puțin folosit, fie de bioxid de carbon, care se obține prin acțiunea unui acid organic, farmacologic inactiv, cu un carbonat alcalin sau alcalino-pământos, reacția efectuându-se după imersia comprimatului în apă.

Cel mai frecvent se utilizează acidul citric anhidru sau monohidrat, care este foarte solubil în apă și agreabil la gust. În țările anglo-saxone se preferă acidul tartric. S-a mai preconizat și acidul adipic, acidul malic, acidul alginic, acidul fumaric.

Carbonatii utilizați sînt: carbonatul acid de litiu, carbonatul mono- și disodic, carbonatul monopotasic, carbonatul de calciu și carbonatul de magneziu.

Ca lianți s-a folosit: zaharoza, lactoza, glucoza, sorbitolul, manitolul, zeina etc.

Amidonul, talcul, stearatul de magneziu și materiile grase au fost folosite ca lubrifianți.

Ca edulcoranți, cel mai frecvent folosit este zaharinatul de sodiu. Cînd au fost necesare cantități importante de aromă s-au folosit și sucuri de fructe.

Fabricarea acestor comprimate se realizează fie după granulare umedă sau uscată, fie prin comprimarea directă.

Pentru procedeul de granulare umedă se propun mai multe variante: granulara prin lichide neapoase sau ușor apoase; granulara umedă separat pentru acid și separat pentru bază; granulara globală în pat fluidizat;

calcinarea și uscarea granulelor.

Actualmente se tinde către procedee de comprimare directă, care sînt mult mai ușor de realizat. Comprimarea se face în ateliere cu atmosferă uscată, utilizînd mașini rotative dotate cu ponsoane și matrițe mari.

Comprimatele efervescente se păstrează în locuri uscate, în flacoane și tuburi metalice cu dopuri etanș și în capsule deshidratante.

În general, aceste comprimate se absorb foarte rapid.

Autorul prezintă cîteva grafice și formule privind compoziția și modul de absorbție al acestor comprimate, precum și rezultatele experimentale obținute pe diferite animale.

STUDII PRIVIND INFLUENȚA PRESIUNII DE COMPACTARE ASUPRA CAPACITĂȚII DE DIZOLVARE A SISTEMELOR DE COMPRI-MARE DIRECTĂ, K. A. Kham, C. T. Rhodes, Pharm. Acta Helv., 1974, 49, 7/8, 258—61

Cercetările au fost îndreptate spre elucidarea factorilor care sînt implicați în dizolvarea medicamentelor din tablete. Urmărind influența diferitelor presiuni de compactare asupra capacității de dizolvare la unele sisteme de comprimare directă, autorii au constatat că rata de dizolvare instantanee este proporțională cu mărimea suprafeței, generată la orice punct în timpul procesului de dizolvare. Mărimea suprafeței efective a unei tablete depinde atît de dimensiunea particulelor, cît și de rearanjarea lor în interiorul tabletei. De asemenea, s-a demonstrat că dezintegrarea tabletelor cu dihidrat fosfat dicalcic (care conține 2% rezină schimbătoare de cationi ca dezintegrant) scade cu creșterea presiunii de compactare. Acțiunea de dezintegrare este mult mai eficace la tabletele făcute la presiuni de compactare mai ridicate, deși au o porozitate mai scăzută.

S-au mai făcut teste și cu un dezagregant solubil și ușor dispersabil — Primojel —, în loc de rezină schimbătoare de cationi. Rezultatele experiențelor au demonstrat că eficiența dezagregării crește cu mărirea presiunii de compactare și că diferiți factori sînt implicați în controlul ratei de dizolvare. Studiarea acestor factori este foarte importantă, deoarece pentru multe medicamente procesul de dizolvare este factorul care decide mărimea disponibilității biologice.

Cercetări experimentale privind absorbția rutosidului administrat sub diferite forme

Lucia Murgu, D. Dobrescu, Otilia Suciu

Facultatea de farmacie, București, Disciplina de farmacodinamie

REZUMAT

Dat fiind neconcordanța tot mai pregnantă dintre dozajul unor medicamente (sub diferite forme galenice) și efectul lor terapeutic, determinat de cantitatea de substanță activă pusă la dispoziția organismului, se impune astăzi un studiu atent al biodisponibilității unor preparate ale industriei de medicamente. În acest scop, autorii s-au ocupat de comprimatele de rutosid, care din observațiile clinice s-au dovedit cu efect terapeutic inconstant. Cercetările experimentale de laborator au dovedit o absorbție întârziată și redusă în cazul comprimatelor, absorbția fiind mai rapidă și mai intensă în cazul suspensiei simple cu substanță activă. Din rezultatele obținute s-a putut trage concluzia necesității sporirii cantității de substanță activă pe comprimat, ca și posibilitatea administrării comprimatelor la intervale mai scurte de timp (ținându-se seama de lipsa de toxicitate a rutosidului).

*Rutosidum
Absorbție*

Lucrarea de față a fost inspirată de unele observații clinice privind efectul terapeutic inconstant al preparatului industriei de medicamente denumit Rutosid, condiționat în comprimate, care conține ca substanță activă 0,020 g 5,7,3',4'-tetrahidroxiflavonol 3-ramnoglicozid.

Rutosidul, glicozid cu proprietăți de vitamină P, mărește rezistența vaselor capilare și scade permeabilitatea vasculară, fiind util în tratamentul hemoragiilor prin fragilitate capilară, în prevenirea accidentelor vasculare, în hemoragii retiniene, în boala hipertensivă, glaucom, nefrite, rină.

Pornind de la faptul că o cauză a variabilității răspunsului la un medicament, adesea ignorată, este biodisponibilitatea medicamentului (8) funcție de forma farmaceutică, s-au cercetat efectele comparative ale următoarelor forme: substanța activă (1) folosită de industria farmaceutică la prepararea comprimatelor de rutosid, comprimate pulverizate (deci substanța activă alături de adjuvanți), comprimate nepulverizate. S-a urmărit la diferite intervale de timp de la administrare intensitatea efectului terapeutic respectiv capacitatea substanței de a modifica permeabilitatea vasculară, de a determina o întârziere a apariției colorației albastre în papula de histamină. Doza unică administrată oral a fost inițial cea corespunzătoare dozei zilnice pe care o folosește un adult, respectiv 0,120 g, măbind apoi această doză de aproximativ 10 ori pentru a putea evidenția un efect la animalele de laborator.

METODA DE LUCRU

Lucrarea s-a efectuat pe șobolani masculi, cu greutatea cuprinsă între 120 și 180 g, ținuți la post 24 de ore în prealabil și epilați în regiunea lombară cu o zi înainte de experiență, urmînd tehnica descrisă de Lefebvre și colab. (7, 4). Colorantul folosit a fost albastru de tripan 1‰ (3) administrat în doză de 0,25 ml/100 g animal în injectare intra-peritoneală. După 3 ore s-a testat permeabilitatea vasculară cu ajutorul papulei de histamină efectuată în regiunea epilată cu 0,1 ml soluție histamină 1‰ injectată intradermic. S-a urmărit să se păstreze pe cît posibil pentru toate animalele aceeași poziție în efectuarea papulei. S-a determinat timpul necesar apariției primelor semne de albăstrire a papulei. Rutosidul a fost administrat prin gavaj, urmărindu-se ca de fiecare dată concentrația respectivă să fie administrată în același volum, însoțind sau nu gavajul de 2 ml apă. Ca să se poată verifica efectul terapeutic funcție de absorbția substanței din diferitele forme utilizate și să se respecte în același timp și cele trei ore scurse de la administrarea colorantului și pînă la efectuarea papulei, administrările s-au făcut la timpi diferiți — respectiv 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 minute față de papula de histamină. Pentru fiecare timp de absorbție determinările s-au efectuat pe 5 animale, ca și pentru lotul martor. Rutosidul a fost administrat astfel: rutin pur, ce a servit la prepararea industrială a comprimatelor, în două doze de 0,0018 g/kilocorp (corespunzătoare dozei pe care o consumă un adult în 24 de ore) și 0,025 g/kilocorp (o doză de aproximativ 10 ori mai mare decît cea consumată de adult în 24 de ore, în suspensie apoasă); rutosid comprimate, pulverizate la mojar, în suspensie apoasă; rutosid comprimate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

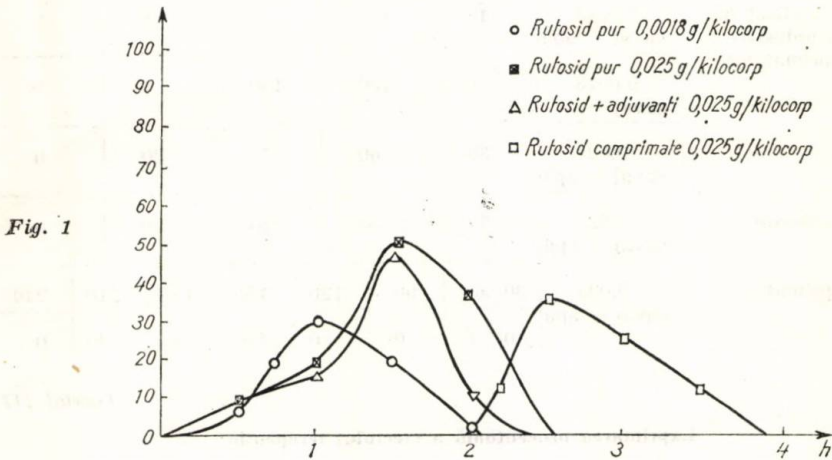
Timpul în secunde necesar apariției colorației albastre în papula de histamină pentru diferitele administrări făcute, la diferiți timpi, este consemnat în tabelul I. Diferențele acestor timpi față de timpul nece-

Timpul (în secunde) necesar apariției

Substanța administrată (suspensie apoasă)	Doza g/kilocorp	Timpul		
		30	60	
Rutosid pur, utilizat la prepararea industrială a comprimatelor	0,0018 gavaj + apă	288 ± 51	384 ± 48 p < 0,05	
	0,0018 gavaj	270 ± 30	420 ± 50 p = 0,05	
	0,025 gavaj + apă	300	330	
Rutosid-comprimate pulverizate	0,025 gavaj + apă	300	320 ± 20	
Rutosid-comprimate	0,0018 gavaj + apă	30	60	90
		0	0	0
Rutosid-comprimate	0,025 gavaj + apă	0	0	0

sar apariției primelor semne de albăstrire în papulă la martori este reprezentat în tabelul II. Tabelul III consemnează exprimarea procentuală a efectului. Rezultatele sînt reprezentate grafic în figura 1.

Rezultatele obținute demonstrează că există variații în absorbția diferitelor forme, aceasta fiind în funcție și de doza administrată, ca și de



însoțirea sau nu a gavajului de cei 2 ml apă. Efectul suspensiei de rutosid substanță pură ce a servit la prepararea comprimatelor la o doză unică egală cu doza terapeutică zilnică (0,0018 g/kilocorp) și neînsoțită de 2 ml apă la gavaj apare evident cu intensitate maximă după o oră de la administrare și se menține scurt timp, dispărînd la 2 ore. Aceeași substanță și aceeași doză însoțită însă de 2 ml apă la gavaj produce un efect progresiv începînd de la 30 de minute după administrare, atinge intensitatea maximă la o oră și începe să descrească la o oră și jumătate, dispărînd complet la 2 ore și jumătate. Trebuie men-

Tabelul I

colorației albastre în papula de histamină

în minute					Martori
90		120	150		
336±48		276±24	270		270±30
420±60		270±30	270		
540 p < 0,05		390	270		
510±30 p = 0,05		300±34	270±30		
120	150	180	210	240	
0	0	0	0	0	
0	420±14 p < 0,05	366	310	270	

Tabelul II

Întârzierea timpului (în secunde) de albăstrire a papulei de histamină

Substanța administrată (suspensie apoasă)	Doza g/Kgc	Timpul în minute					
		30	60	90	120	150	
Rutosid pur, utilizat la prepararea industri- ală a comprimatelor	0,0018 gavaj + apă	18	114	66	6	0	
	0,0018 gavaj	0	150	150	0	0	
	0,025 gavaj + apă	30	60	270	30	0	
Rutosid-comprimate	0,025 gavaj + apă	30	50	240	30	0	
Rutosid-comprimate	0,025 gavaj + apă	30	60	90	120	150	180
		0	0	0	0	150	96
						210	240
						40	0

Tabelul III

Exprimarea procentuală a efectului terapeutic

Substanța administrată (suspensie apoasă)	Doza g/kilocorp	Timpul în minute					
		30	60	90	120	150	
Rutosid-pur, utilizat la prepararea indus- trială a comprima- telor	0,0018 gavaj + apă	6,25	29,68	19,64	2,2	0	
	0,0018 gavaj	0	35,71	35,71	0	0	
	0,025 gavaj + apă	10	18,18	50	30,76	0	
Rutosid-comprimate pulverizate	0,025 gavaj + apă	10	15,62	47,05	10	0	
Rutosid-comprimate	0,025 gavaj + apă	30	60	90	120	150	180
		0	0	0	0	35,71	26,22
						210	12,90
						240	0

ționat că, în cazul substanței diluate, intensitatea maximă a efectului nu a atins valorile obținute cu substanța nediluată (5). În ambele situații, absorbția maximă s-a dovedit la o oră.

Aceeași suspensie de rutosid administrată în doză de aproximativ 10 ori mai mare și însoțită de apă produce un efect progresiv, începând de la 30 de minute de la administrare, cu valori maxime la o oră și jumătate și dispariție completă la două ore și jumătate. În cazul substanței administrate împreună cu adjuvanții folosiți la prepararea comprimatelor și însoțită de 2 ml apă, efectul este de asemenea progresiv și începe la 30 de minute de la administrare, fiind maxim la o oră și jumătate și dispărând la două ore și jumătate. După curba efectului (fig. 1), se poate trage concluzia că adjuvanții respectivi nu întârzie și nici nu grăbesc efectul substanței active. Această curbă urmează un traseu

asemănător cu cel al substanței pure în suspensie apoasă dar ea atinge valori mai mici ale intensității de acțiune, ceea ce duce la ideea că prezența adjuvanților face ca nu toată cantitatea de substanță activă să se absoarbă. Făcîndu-se raportul dintre (2) suprafața determinată prin curba efectului terapeutic pentru forma galenică testată (substanță pură cu adjuvanți) și suprafața determinată prin curba efectului terapeutic pentru forma galenică de referință (substanță pură în suspensie apoasă) și înmulțindu-se cu 100, se obține valoarea 69,6% care ar exprima procentual substanța absorbită din comprimatele pulverizate.

În cazul comprimatelor nepulverizate, situația este complet diferită. Aci intervine în mod evident factorul dezagregare. Efectul atinge intensitatea maximă la două ore și jumătate și durează două ore. Pentru comprimate este evidentă întârzierea apariției efectului, probabil printr-o dezagregare lentă, la nivelul stomacului. Intensitatea de acțiune este scăzută față de substanța pură. Făcînd raportul amintit anterior, se poate estima că absorbția în cazul comprimatelor este de 55%, ea fiind întârziată cu două ore. Este de remarcat faptul că în cazul comprimatelor s-a lucrat cu o doză unică, aproximativ de 10 ori mai mare decît doza zilnică pe care o consumă un adult. Doza echivalentă cu cea folosită în mod curent la om nu produce un efect decelabil la șobolan. Determinînd dezagregarea comprimatelor *in vitro*, ele corespund Farmacopeei române, ed. a VIII-a.

CONCLUZII

Rezultatele determinărilor amintite permit formularea următoarelor concluzii și preconizarea unor propuneri pentru industria de medicamente, în vederea îmbunătățirii eficienței terapeutice a acestui preparat — Rutosid comprimate :

— Doza zilnică de rutosid pentru un adult (1—2 comprimate, de 3 ori pe zi — un comprimat conținînd 0,020 g substanță activă), recomandată în prezent, pare a fi insuficientă. Propunem astfel ca un comprimat să conțină 0,120 g substanță activă, ținînd seama și de faptul că substanța este practic lipsită de efecte adverse.

— Avîndu-se în vedere întârzierea instalării efectului terapeutic în cazul comprimatelor, propunem — dat fiind lipsa unui gust sau miros particular al rutinului — zdrobirea comprimatelor în gură sau în linguriță și înghițirea cu puțină apă, aceea ce favorizează absorbția.

— Observînd că, în general, flavonele cresc rezistența capilară (6) dar aceasta foarte rapid, de intensitate medie și de durată foarte scurtă propunem scurtarea timpilor de administrare — respectiv la 3—4 ore un comprimat, care să conțină 0,120 g substanță activă.

BIBLIOGRAFIE

1. CLARK W. C., MACKAY E. M. — *J Amer. med. Ass.*, 1950, 43, 361—364.
2. CRISTIAN E., PESICI C., ȚIRLEA E. — *Practica farmaceutică* 1973, 2, 119.
3. DOBRESCU D. — *Lucrări practice de farmacodinamie*, Editura didactică și pedagogică București, 1967, p. 171.
4. DOBRESCU D., CRISTEA E., TARPO E., GEORGESCU G. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 8, 455—459.

5. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a.
6. GAZOV J. M., PARROT J. L. — *Journ. Angeiol.*, 1973, 272—281.
7. LEFEBVRE P. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, 1, 183.
8. WAGNER J. G. — *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics*, ed. I, 1971, p. 26—32.

Articol intrat în redacție la 18.III.1976

Indicele de clasificare : 615.717 Rutin — 031

SUMMARY

Lucia Murgu, D. Dobrescu, Otilia Suciu — EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS ON THE ABSORPTION OF RUTOSIDE ADMINISTERED IN DIFFERENT FORMS

In view of the increasingly striking discrepancy between the dosage of some drugs (in various Galenical forms) and their therapeutical effect, determined by the amount of active substance put at the disposal of the organism, the present investigation was designed to the study of the biodisposability of some products of the drug industry. Rutoside tablets were analysed as clinical observations had proved their inconstant therapeutical effect. The experimental laboratory investigations showed a delayed and reduced absorption of the tablets, the simple solution with active substance being absorbed more rapidly and intensely. The results pointed to the necessity of increasing the amount of active substance in the tablets, as well as the possibility of administering them at shorter intervals, bearing in mind the lack of toxicity of rutoside.

РЕЗЮМЕ

Лучия Мургу, Т. Добреску, Отилия Сучу — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ВСАСЫВАНИЯ РУТОЗИДА, ВВОДИМОГО В ОРГАНИЗМ В РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ

Ввиду все более выраженного несоответствия между дозами некоторых лекарственных препаратов — в различных галеновых формах — и между их терапевтическим действием, обусловленным количеством действующего начала, поступающего в распоряжение организма, в настоящее время необходимо внимательно исследовать биологические условия этих препаратов фармацевтической промышленности.

Авторы исследовали таблетки рутозида, которые при клинических наблюдениях оказались обладающими непостоянным терапевтическим действием; экспериментальные лабораторные условия указали на замедленное и ограниченное всасывание этих таблеток, указав в то же время на более быстрое и более интенсивное всасывание при назначении обычных растворов действующего начала.

На основании полученных результатов авторы приходят к выводу о необходимости увеличения количеств действующего начала в каждой таблетке и высказываются за возможность назначения таблеток через более короткие промежутки времени принимая во внимание отсутствие токсичности рутозида.

Dozarea proclorperazinei și a levomepromazinei în mediu. neapos

Elena Șișman, R. Vasiliev, Margareta Mangu

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului
și cercetări farmaceutice

REZUMAT

S-au efectuat cercetări în vederea stabilirii unor metode de dozare eficientă pentru controlul calității proclorperazinei și a levomepromazinei. Rezolvarea acestui deziderat s-a făcut prin extinderea folosirii indicatorului galben metanil, indicator care a permis alegerea unor condiții judicioase de titrare în mediu neapos dependent de protofilia bazei titrabilă. În cazul proclorperazinei, s-a dovedit corespunzător ca mediu de titrare un amestec de acid acetic + dioxan în raport de 1:1, iar pentru levomepromazină cloroformul; ca reactiv de titrare s-a folosit o soluție de acid percloric în dioxan. Confirmarea ipotezelor de lucru și a justetei condițiilor analitice s-a făcut pe cale electrochimică. Metodologiile stabilite pot fi aplicate atât pentru titrarea substanțelor ca atare, cât și din diferite forme farmaceutice condiționate industrial.

Phenothiazinum

Cercetările noastre anterioare, efectuate în vederea elaborării unor metode de dozare eficiente pentru controlul diferitelor medicamente ce conțin în molecula lor grupări bazice, ne-au permis să punem la punct noi metode de dozare în mediu neapos, folosind în acest scop galbenul metanil ca indicator, care ne-a permis alegerea judicioasă a unor condiții de titrare astfel încât să fie satisfăcute exigențele analitice fundamentale (12—17).

Aceste date au fost confirmate în literatură, iar metodele puse la punct au fost oficializate în normativele de control și introduse în unele tratate (7, 8). Motivele arătate ne-au determinat să extindem cercetările asupra unor derivați fenotiazinici și anume: proclorperazină, care sub formă de maleat de 3 clor (4 metilpiperazinil) 3' propil-fenotiazină poartă denumirea de Emetiral, Stemetil, precum și levomepromazină care este maleatul de 3 metoxi (dimetilamino-2-metil propil) fenotiazină cunoscută și sub formă de clorhidrat sub denumirea de Nozinan.

Rezultatele bune obținute ne-au permis să stabilim noi metode de dozare atât pentru substanțele cercetate, cât și pentru unele forme farmaceutice condiționate industrial.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cercetările inițiale au fost orientate în vederea alegerii mediului de titrare corespunzător, astfel încât să fie satisfăcute condițiile analitice, care să asigure justetea metodologiei stabilite, precizia rezultatelor, reproductibilitatea determinărilor etc.

Datele obținute au arătat că în cazul proclorperazinei, respectiv al Emetiralului și al Stemetilului, dezideratele enunțate sînt satisfăcute de amestecul de solvenți constituiți din acid acetic anhidru și dioxan în raport de 1:1, în timp ce pentru levomepromazină (Nozinan), solventul corespunzător s-a dovedit a fi cloroformul.

Solubilitatea redusă a proclorperazinei într-un număr restrîns de solvenți a creat inițial unele dificultăți la alegerea mediului de titrare. Amestecul de acid acetic și dioxan prezintă avantajul aplicării metodei la unele forme medicamentoase condiționate industrial, cum este cazul supozitoarelor Emetiral, fără ca să fie necesare separări, extracții prealabile.

Alegerea cloroformului ca mediu de titrare pentru levomepromazină, de asemenea ne-a permis aplicarea cu ușurință a procedurii de titrare, la formele farmaceutice condiționate industrial.

Datele în legătură cu solubilitatea au fost corelate cu comportarea analitică a fiecăreia din substanțele cercetate, precum și cu proprietățile indicatorului folosit. Astfel se constată că în aceste condiții, virajul indicatorului la momentul de echivalență se produce foarte clar pentru fiecare dintre derivații fenotiazinici cercetați. Totodată curbele de titrare potențimetrică cu electrozi de platină—calomel, obținute și efectuate concomitent cu urmărirea vizuală a virajului indicatorului (12—18) arată coincidența dintre incrementul maxim de potențial și zona de viraj a indicatorului, așa cum rezultă din figurile 1 și 2.

Aceste date confirmă faptul că, în ambele cazuri, procedeele stabilite respectă condițiile analitice fundamentale. Curbele de titrare potențimetrică ale proclorperazinei, respectiv ale Emetiralului și Stemetilului, atrag atenția asupra echivalenței de comportare dintre cele două grupări bazice din restul piperazinic, ceea ce își găsește explicația în natura substituenților N-N' alchilici, din nucleul piperazinic.

Din aceste motive, curba de titrare prezintă o singură treaptă de cădere de potențial, apreciabilă, la momentul de echivalență. Echivalentul

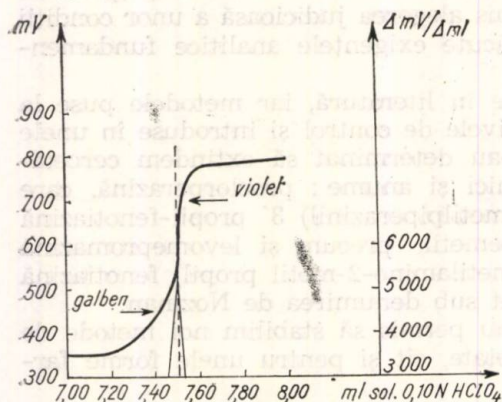
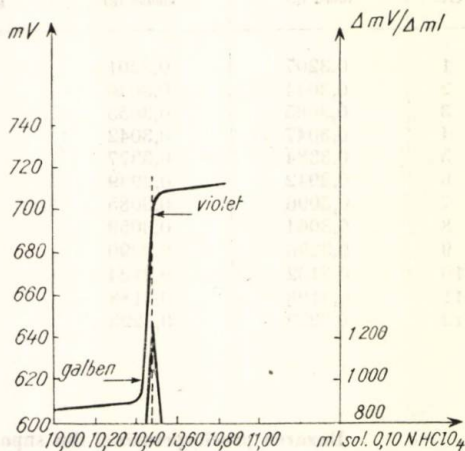


Fig. 1 — Titrare maleatului de cloro 3 (metil-4 piperazin 3'propil 10 fenotiazină (Stemetil)) cu control potențimetric.

analitic în raport cu acidul percloric corespunde la jumătate din greutatea moleculară a produsului Emetiral (Stemetil). În condițiile analitice stabilite de noi, ionul maleat din substanțele cercetate nu interferează cu determinările. Cît privește levomepromazina, atunci cînd se găsește sub

formă de clorhidrat (în cazul Nozinanului), este necesar ca înainte de titrare să se adauge o soluție de acetat de mercur cînd se formează clorură mercurică, foarte slab disociată, împiedicîndu-se astfel interferența ionului clor.

Fig. 2. — Titrarea 1-metoxi-dimetilamină 3 metil — 2 propilfenotiazinei cu control potențimetric.



TEHNICA DE LUCRU

Reactivii necesari sînt :

- Soluție 0,1 N de acid percloric în dioxan cu normalitatea stabilită pe urotropină, în prezența indicatorului galben metanil.
- Acid acetic glacial : dioxan ; cloroform.
- Soluție de acetat de mercur 6% în acid acetic.
- Soluție de indicator galben metanil 0,10% în dioxan.

Pentru dozarea proclorperazinei, respectiv a Emetiralului sau a Stemetilului, se procedează astfel : se cîntăresc la balanța analitică 0,25—0,30 g substanță, se aduc într-un flacon de titrare și se dizolvă în aproximativ 15 ml acid acetic glacial (la nevoie se încălzește ușor, cu precauțiune). Se adaugă 15 ml dioxan, 5 picături de soluție de indicator galben metanil și se titrează cu soluția 0,1 N de acid percloric în dioxan pînă la virajul indicatorului de la galben la violet.

Cu supozitoarele Emetiral, respectiv Stemetil, se procedează astfel : se ia în lucru o cantitate echivalentă cu 0,10—0,15 g substanță activă, se dizolvă, la nevoie prin ușoară încălzire în aproximativ 25 ml acid acetic anhidru, se adaugă 25 ml dioxan, apoi 5 picături soluție de indicator galben metanil și se titrează cu soluția de 0,10 N de acid percloric în dioxan pînă la virajul indicatorului.

În cazul drajeurilor, se procedează în prealabil la îndepărtarea colorantului prin spălare, se usucă apoi la etuvă la aproximativ 45°C și, după pulverizare, se ia în lucru o cantitate corespunzătoare cu aproximativ 0,10 g substanță activă, se tratează cu 25 ml acid acetic glacial ; apoi se adaugă 25 ml dioxan, 5 picături soluție de indicator și se titrează cu soluția 0,10 N de acid percloric în dioxan pînă la virajul indicatorului.

1 ml soluție 0,10 N de acid percloric în dioxan = 0,03030 g de Emetiral (Stemetil) (maleat de 3 clor 4 metilproperazinil 3' propil fenotiazină). Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelele I—III.

Tabelul I

Dozarea preclorperazinei

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (g)	Cantitatea găsită (%)	Eroare față de M	Interpretare statistică
1	0,3207	0,3201	99,83	+0,06	$M = 99,77$ $S_m = \pm 0,03$ $S = \pm 0,10$ $\alpha = 0,95$ $t_\alpha = 2,20$ $A = 99,77 \pm 0,07$
2	0,3044	0,3040	99,84	+0,07	
3	0,3065	0,3053	99,60	-0,17	
4	0,3047	0,3042	99,85	+0,08	
5	0,3384	0,3377	99,79	+0,02	
6	0,2942	0,2939	99,91	+0,14	
7	0,3096	0,3085	99,61	-0,16	
8	0,3064	0,3059	99,84	+0,07	
9	0,3296	0,3290	99,82	+0,05	
10	0,3132	0,3124	99,76	-0,01	
11	0,3198	0,3188	99,68	-0,09	
12	0,3233	0,3223	99,70	-0,07	

Tabelul II

Dozarea proclorperazinei din supozitoare stemetil (25 mg/supozitor)

Nr. crt.	Cantitatea găsită (mg/supozitor)	Eroare față de M	Interpretare statistică
1	24,0	-0,5	$M = 24,5$ $S_m = 0,11$ $S = 0,37$ $\alpha = 0,95$ $t_\alpha = 2,20$ $A = 24,5 \pm 0,2$
2	24,3	-0,2	
3	24,6	+0,1	
4	25,0	+0,5	
5	24,3	-0,2	
6	24,6	+0,1	
7	24,3	-0,2	
8	24,5	0,0	
9	24,0	-0,5	
10	24,6	+0,1	
11	24,8	+0,3	
12	25,0	+0,5	

Tabelul III

Dozarea proclorperazinei din drajeuri

Nr. crt.	Cantitatea găsită (mg/drajeu)	Eroare față de M	Interpretare statistică
1	5,0	+0,05	$M = 4,95$ $S_m = \pm 0,06$ $S = \pm 0,20$ $\alpha = 0,95$ $t_\alpha = 2,20$ $A = 4,95 \pm 0,13$
2	4,8	-0,15	
3	5,2	+0,25	
4	4,7	-0,25	
5	4,8	-0,15	
6	4,8	-0,15	
7	5,3	+0,35	
8	5,0	+0,05	
9	4,9	-0,05	
10	5,2	+0,25	
11	5,0	+0,05	
12	4,7	-0,25	

Pentru dozarea levomepromazinei (maleat de metoxi (3 dimetilamino 3' metilpropil fenotiazină) se cîntăresc la balanță analitică aproximativ 0,30—0,40 g substanță care se aduce într-un flacon de titrare, se dizolvă în aproximativ 30 ml cloroform, se introduc 5 picături de soluție de indicator galben metanil și se titrează cu soluția 0,10 N de acid percloric în dioxan pînă la virajul indicatorului de la galben la violet.

Pentru dozarea levomepromazinei din comprimate, se folosește o cantitate fin pulverizată care să corespundă la aproximativ 0,20 g substanță activă, se aduce într-un pahar de laborator și se epuizează de 3 ori cîte 20 ml cloroform, filtrînd de fiecare dată. Filtrele, reunite într-un flacon de titrare, se tratează cu 5 picături soluție de indicator galben metanil și se titrează cu soluția 0,10 N de acid percloric în dioxan.

Levomepromazina din soluțiile injectabile se găsește sub formă de clorhidrat. În vederea aplicării metodei puse la punct de noi, am preferat să procedăm la extracție, obținînd rezultate bune prin următoarea tehnică : aproximativ 10 ml soluție injectabilă se tratează cu 2 ml soluție N de hidroxid de sodiu și se extrag cu cloroform, respectiv cu 30 ml apoi cu 20 ml și cu 10 ml, filtrînd de fiecare dată prin vată.

Filtrele reunite într-un flacon de titrare, se tratează cu 5 picături soluție indicator galben metanil și se titrează cu soluția 0,10 N de acid percloric în dioxan pînă la virajul indicatorului de la galben la violet.

1 ml soluție 0,10 N de acid percloric în dioxan=0,04543 g levomepromazină maleat de metoxi (3 metilamino-3' metil propil)-fenotiazină sau 0,03645 g clorhidrat de metoxi (3 metil amino 3' metilpropil) fenotiazină.

Rezultatele sînt înscrise în tabelele IV—VI.

Tabelul IV

Dozarea levomepromazinei

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (g)	Cantitatea găsită (%)	Eroare față de M	Interpretare statistică
1	0,3427	0,3421	99,83	+0,04	M = 99,79
2	0,3244	0,3237	99,78	-0,01	S _m = ± 0,03
3	0,3502	0,3495	99,80	+0,01	S = ± 0,10
4	0,3348	0,3341	99,79	0,00	α = 0,95
5	0,3271	0,3264	99,78	-0,01	t _α = 2,20
6	0,3055	0,3047	99,74	-0,05	A = 99,79 ± 0,07
7	0,2982	0,2974	99,73	-0,06	
8	0,3035	0,3036	100,03	+0,24	
9	0,3708	0,3795	99,65	-0,14	
10	0,3440	0,3431	99,76	-0,03	
11	0,3206	0,3200	99,97	+0,18	
12	0,3261	0,3251	99,69	-0,10	

După cum rezultă, precizia determinărilor obținută prin tehnicile propuse se încadrează în exigențele metodologiilor admise pentru controlul calității medicamentelor.

De asemenea se confirmă utilitatea galbenului metanil pentru titrările în mediu neapros, putînd fi folosit în diferiți solvenți, ceea ce pre-

zintă avantaj în alegerea condițiilor convenabile de titrare. Spre deosebire de unele procedee descrise pentru dozarea unor derivați fenotiazinici și discutate în literatură (9), metodele puse la punct de noi prezintă avantajul specificității, rapidității, preciziei rezultatelor.

Tabelul V

Dozarea levomepromazinei din comprimate (25 mg/comprimat)

Nr. crt.	Cantitatea găsită (mg/comprimat)	Eroare față de M	Interpretare statistică
1	25,0	+0,2	M = 24,8
2	24,8	0,0	$S_m = \pm 0,05$
3	24,8	0,0	$S = \pm 0,16$
4	24,8	0,0	$\alpha = 0,95$
5	24,6	-0,2	$t_\alpha = 2,20$
6	24,9	+0,1	$A = 24,8 \pm 0,11$
7	24,6	-0,2	
8	24,7	-0,1	
9	24,7	-0,1	
10	25,1	+0,3	
11	25,0	+0,2	
12	24,7	-0,1	

Tabelul VI

Dozarea levomepromazinei din soluție injectabilă (2,5%)

Nr. crt.	Cantitatea găsită (g%)	Eroare față de M	Interpretare statistică
1	2,47	-0,02	M = 2,49
2	2,48	-0,01	$S_m = \pm 0,006$
3	2,47	-0,02	$S = \pm 0,02$
4	2,52	+0,03	$\alpha = 0,95$
5	2,52	+0,03	$t_\alpha = 2,20$
6	2,48	-0,01	$A = 2,49 \pm 0,02$
7	2,50	+0,01	
8	2,50	+0,01	
9	2,49	0,00	
10	2,48	-0,01	
11	2,50	+0,01	
12	2,48	-0,01	

CONCLUZII

Cercetările noastre orientate în vederea stabilirii unor metode de dozare a proclorperazinei și a levomepromazinei ne-au permis să extindem utilizarea indicatorului galben metanil în titrările în mediu neapros și să alegem medii de titrare convenabile, astfel încât să fie asigurate condiții analitice corespunzătoare pentru ca metodologiile stabilite să se încadreze în exigențele specifice controlului medicamentului din punct de vedere al preciziei rezultatelor, al reproductibilității, specificității etc.

Procedeele stabilite se bazează pe utilizarea amestecului de acid acetic și dioxan (1:1) ca mediu de titrare pentru proclorperazină (Emetinal, Stemetil) și cloroformul pentru levomepromazină folosind ca titrant

o soluție (0,10 N) de acid percloric în dioxan și galbenul metanil ca indicator. Cercetările inițiale au fost extinse ulterior și asupra unor forme farmaceutice condiționate industrial, stabilindu-se în acest scop tehnici de lucru avantajoase. Rezultatele bune obținute confirmă ipotezele de lucru care au stat la baza cercetărilor noastre.

BIBLIOGRAFIE

1. DUSINSKI J. — *Čs. Farm.*, 1957, 6, 302—305.
2. SERVANTE G., BONETI R. — *Boll. chim. farm.*, 1, 1958, 20.
3. BLAJEK J., STEYSTKOL S. — *Čs. Farm.*, 1955, 5, 210.
4. BLAJEK J., STEYSTKOL S. — *Pharm. Zentralh.*, 1958, 255—257.
5. CAROTATA L. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, 1, 49.
6. DUBOIT P. PASCAL — *Ann. Pharm. Fr.* 11, 1953, 615.
7. KRESKOV S. P., BIKOVAD M., KAZARIAN N. A. — *Kislotono-osnovnoe titrovanie v nevodnoh rostvovazh*, Himia, 1967, Moscova.
8. KUCHARSKY J., SAFARIC L. — *Titration in non aqueous solvents* Elsevier Publ. Comp., Amsterdam-London-New York, 1965.
9. THIEME R. — *Pharmazie*, 1956, 5, 332.
10. MILNE J. B., CHALTER L. G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, 1, 49.
11. MILNE J. B. — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1959, 4, 117.
12. ȘIȘMAN ELENA, VASILIEV R., FRUCHTER J. — *Practica farmaceutică*, 1974, 81—85.
13. ȘIȘMAN ELENA, VASILEV R., MANGU M. — *Practica farmaceutică*, 1, 1976.
14. VASILIEV R., ȘIȘMAN ELENA — *Chimia*, 1963, 14, 9, 583.
15. VASILIEV R., FRUCHTER J., JECU M. — *Chimia*, 1965, XVI, 5, 293—294.
16. VASILIEV R., SCÎNTEIE VERA — *Pharmazie*, 1963, XI, 746—747.
17. VASILIEV R., ȘIȘMAN ELENA, GEORGESCU V. — *Practica farmaceutică*, 1976.
18. VASILIEV R., CUCIUREANU E., SMAL L. — *Practica farmaceutică* 1975, 103—109.

Articol intrat în redacție la 3.II.1976

Indicele de clasificare : 615.789 Fenotiazina

SUMMARY

Elena Șişman, R. Vasiliev, Margareta Mangu — THE DETERMINATION OF PROCHLORPERAZINE AND LEVOMEPRMAZINE IN NON-AQUEOUS MEDIUM

Investigations were carried out in order to find an efficient method for determining the quality of prochlorperazine and levomepromazine. This was obtained by extending the use of methanyl yellow as indicator, which permitted the choice of more judicious titration conditions in non-aqueous medium depending upon the protophilia of the titrable base. The corresponding titration medium for prochlorperazine proved to be a mixture 1:1 of acetic acid and dioxan, and for levomepromazine chloroform; as titration reagent a perchloric acid solution in dioxan was used. The working hypotheses and analytical conditions were confirmed electrochemically. The methodology established may be applied both for titration of the substances as such, and for their titration in various commercially conditioned pharmaceutical forms.

РЕЗЮМЕ

Елена Шишман, Р. Василев, Маргарета Манев — КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОХЛОРПЕРАЗИНА И ЛЕВОПРОМАЗИНА В БЕЗВОДНОЙ СРЕДЕ

Авторы для установления методов количественного определения, необходимых при контроле качеств прохлорперазина и левопромазина произвели надлежащие опыты, установив что разрешение этого desiderata может быть осуществлено при помощи использования метонильного желтого в качестве индикатора, позволяющего выбрать надлежащие условия для титрования препаратов в безводной среде в зависимости от протофилии базы. Для прохлорперазина соответствующей средой для титрования оказалась смесь, состоящая из уксусной кислоты + диоксан, в отношении 1:1, а для левопромазина — хлороформ. В качестве реактива для титрования — раствор хлорной кислоты в диоксане. Подтверждение рабочей гипотезы и правильности аналитических условий было получено электро-химическим путем. Установленная методика может быть применена как при титровании препаратов как таковых, так и при определении содержания различных фармацевтических форм, выпускаемых в промышленных условиях.

REFERAT

CONCEPȚII FUNDAMENTALE ALE
PRACTICII FARMACOCINETICII,
C. V. Perrier, M. Griessen, Pharm.
Acta Helv., 1974, 49, 7/8, 217—228

Pentru a determina modalitățile optime de utilizare clinică a unui medicament, trebuie să se țină seama de numărul mare de variabile care determină în fiecare moment forma și concentrația sa în diferitele compartimente ale organismului.

Expresia mai simplificată a variațiilor concentrației unui medicament în organism și a variațiilor de acțiune sau efect este dată prin traducerea matematică a evoluției proporției sale plasmatice în funcție de timp. Această simplificare este posibilă numai dacă se ia în considerație un anumit număr de postulate :

1) Descreșterea proporției plasmatice a medicamentului, plecând de la cantitatea inițială distribuită în organism, urmînd regulile de descreștere exponențială, așa-zisa cinetică de ordinul întâi ;

2) Distribuirea medicamentului se face într-un singur compartiment, a

cărui plasmă și volum iau numele de volumul de distribuție aparent V_d ;

3) Doza totală este „instantaneu” distribuită în compartimentul în cauză. Aceasta nu este posibil experimental, decît în cazul administrării intravenoase ;

4) Efectul E este legat de concentrația medicamentului la locul de acțiune ;

5) Metaboliții medicamentului sînt considerați biologic inactivi în ceea ce privește măsurarea efectului. Dacă aceste postulate sînt realizate, este posibil să se interpreteze curba descreșterii plasmatice a medicamentului, intensitatea, variația și durata acestui efect.

Sînt prezentate grafice și formule privind influența medicamentului în funcție de doză și timp, durata acțiunii medicamentului, relația dintre durata de acțiune și logaritmul dozei administrate, cinetica administrării în infuzie continuă și cinetica dozelor multiple.

Cercetările au fost orientate și către cinetica în insuficiența renală și modificări cinetice în afecțiunile hepatice, care pot modifica cinetica medicamentelor în diferite direcții.

Cercetări asupra unor noi complecși ai difenil-sulfonil-hidrazidelor cu activitate farmacodinamică potențială

Nota III. Studiul spectrofotometric în ultraviolet și vizibil

Gabriela Georgescu

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Lucrarea cuprinde studiul spectral în ultraviolet și vizibil efectuat asupra combinațiilor complexe ale unor hidrazide difenilsulfonice cu următorii ioni metalici: Zn (II), Cd (II), Hg (II), Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II). S-au utilizat ca liganzi: hidrazida acidului difenil-sulfonil-carboxilic ($C_{13}H_{12}O_3N_2S$), hidrazida acidului p-clor-difenil-sulfonil-p'-carboxilic ($C_{13}H_{11}O_3N_2ClS$) și hidrazida acidului p-brom-difenil-sulfonil-p'-carboxilic ($C_{13}H_{11}O_3N_2BrS$).

În cazul tuturor complecșilor se constată o deplasare batocromă a benzilor corespunzătoare tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ a grupării $-C-NH-$ cointereseată în legătură cu metalul.

||
O

În cazul complecșilor de Fe (II), Co (II) și Ni (II) apar benzi în regiunea vizibilă a spectrului. Aceste benzi au fost interpretate în sensul teoriei câmpului cristalin, discutându-se structura spațială probabilă a acestor compuși.

Hydrazinum

În lucrări anterioare (1, 2) s-a arătat că difenil-sulfonil-hidrazidele, substanțe cu acțiune antituberculoasă, formează cu unii ioni ai metalelor tranziționale combinații complexe chelate, în care acestea se dovedesc a funcționa ca liganzi bidentati. Se presupune că acest fenomen de chelatizare ar juca un rol însemnat în potențarea efectului antibacilar al hidrazidelor studiate.

Compușii noi obținuți se formează grație posibilității acestor hidrazide de a se tautomeriza, înlesnind astfel închiderea unor cicluri pantatatomice, în care generatorul de complex se leagă de atomul de azot din grupa $-NH_2$ și de atomul de oxigen din grupa $-C=O$.

Pentru confirmarea structurilor propuse s-au efectuat studii spectrale în domeniu ultraviolet (U.V.) vizibil și infraroșii (IR) determinarea conductibilității electrice și calcularea momentelor magnetice efective.

În lucrarea de față prezentăm rezultatele obținute în urma studiului spectroscopic în UV și vizibil al combinațiilor complexe studiate, comparativ cu hidrazidele corespunzătoare utilizate ca liganzi.

Spectrele în UV și vizibil au fost înregistrate cu un spectrofotometru Unicam S.P. 800 între 200 și 800 nm. S-a folosit ca solvent ciclohexanolul; concentrațiile soluțiilor de hidrazide libere și cele ale complecșilor respectivi au fost de 10^{-5} — 10^{-6} M.

SPECTRELE DE ABSORBȚIE ÎN UV ALE LIGANZILOR LIBERI

S-au studiat spectrele de adsorbție în ciclohexanol ca solvent, în mediu acid, în mediu neutru și bazic, urmărindu-se modificările spectrale ce au loc sub influența pH.

În tabelul I sînt redată absorbțivitățile molare pentru toate maximele la pH pentru acid și alcalin.

Tabelul I

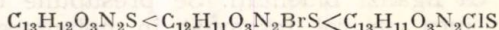
Maximele de absorbție în UV și absorbțivitățile molare ale hidrazidelor

Nr. crt.	Reactiv	Mediul de reacție					
		Ciclohexanol		Acid (HCl)		Bazic (NaOH)	
		λ nm	ϵ	λ nm	ϵ	λ nm	ϵ
1	$C_{13}H_{12}O_3N_2S$	311 245 (a)	$1,1 \cdot 10^4$ 10^2	310 245 (a)	$1,01 \cdot 10^4$ 10^2	319 245	$1,32 \cdot 10^4$ 10^2
2	$C_{13}H_{11}N_2ClS$	317 245 (a)	$1,3 \cdot 10^4$ 10^2	317 245 (a)	$1,2 \cdot 10^4$ 10^2	327 245	$2,90 \cdot 10^4$ 10^2
3	$C_{13}H_{11}O_3N_2BrS$	314 245 (a)	$1,2 \cdot 10^4$ 10^2	313 245 (a)	$1,11 \cdot 10^4$ 10^2	330 245	$1,80 \cdot 10^4$ 10^2

Spectrele în UV efectuate în mediu neutru indică prezența unor maxime de absorbție, între 311 și 317 nm, cu $\epsilon=1,05-1,38 \cdot 10^4$ (mol.cm)⁻¹, care se datoresc unor tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$, ca urmare a interacțiunii π -carbon-oxygen din gruparea —C—NH (3, 4). În urma substituției atomului



de hidrogen din poziția para a fenilului, se constată un efect batocrom cu aproximativ 7 nm, în cazul hidrazidei p-clor-difenil-sulfonil-p'-carboxilic și cu 4 nm în cazul hidrazidei acidului p-brom-difenil-sulfonil-p'-carboxilic. Deplasarea batocromă este legată de acțiunea efectului inductiv al substituenților și, concomitent, al hiperconjugării, ceea ce provoacă o creștere a densității de electroni în jurul azotului terminal din grupa hidrazină în ordinea :



În spectrele reactivilor apare și o bandă slabă la 245 nm. Aceste benzi se datoresc probabil unui amestec de tranziții ($n \rightarrow \pi^*$ și $\pi \rightarrow \pi^*$ care interferează cu absorbția benzenoidică.

În mediu acid se observă că spectrele nu prezintă modificări evidente față de cele din ciclohexanol, absorbțivitățile molare au același ordin de mărime. În acord cu datele din literatură (5) se constată în general o deplasare a maximelor de adsorbție spre lungimi de undă mai mici, odată cu creșterea caracterului protogenic al solventului (HCl). Deplasările mici confirmă atât tranzițiile $\pi \rightarrow \pi^*$, care sînt mai puțin afectate de polaritatea solventului decît cele $n \rightarrow \pi^*$ sau $n \rightarrow \pi^*$, cît și deplasarea echilibrului spre forma cetonică.

În mediu bazic, maximele datorate tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ suferă o deplasare batocromă, această deplasare avînd loc ca urmare a deplasării echilibrului tautomer spre forma enolică.

STUDIUL SPECTROFOTOMETRIC ÎN UV ȘI VIZIBIL AL COMPLECȘILOR METALICI CORESPUNZĂTORI

Pentru a vedea în ce măsură coordonarea modifică structura electronică a liganzilor, s-au efectuat spectrele complexelor metalici corespunzători, urmărindu-se deplasarea benzilor acestora comparativ cu spectrele liganzilor.

S-a urmărit modificarea benzilor corespunzătoare tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$, apariția unor benzi datorate tranzițiilor de tip $d \rightarrow d$ și benzi de transfer de sarcină (tabelul II).

Comparând spectrele în UV și vizibil ale complexelor cu cele ale liganzilor liberi, se observă în general că benzile corespunzătoare tranziției $\pi \rightarrow \pi^*$, a grupării $C=O$ care participă la formarea legăturii coordinative, se modifică astfel :

— Se observă un efect de deplasare a benzii spre regiunea vizibilă a spectrului, în cazul tuturor complexelor (5—30 nm).

— În seria compusilor cu ioni cu aceeași configurație electronică : Zn (II), Cd (II), Hg (II) se observă că efectul batocrom crește în ordinea : Zn (II) < Cd (II) < Hg (II), ca urmare a efectului de polarizare.

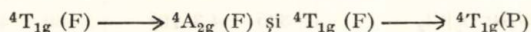
— Se observă o micșorare a intensității benzilor, cât și o lărgire a lor prin coordonare.

— Toți compușii de Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) prezintă benzi în regiunea vizibilă a spectrului.

— În cazul compusilor de Mn(II), domeniul de apariție a benzilor tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ coincide cu domeniul de apariție a benzilor corespunzătoare tranzițiilor $d \rightarrow d$, astfel încât poziția și intensitatea acestor benzi sînt mult influențate (3). Se observă atât o lărgire considerabilă a benzilor, cât și o micșorare a intensității lor, datorită probabil suprapunerii tranzițiilor $d \rightarrow d$. În domeniul 400—800 nm nu apar benzi. De asemenea nu se observă benzi intense nici în UV corespunzătoare unui transfer de sarcină $L \rightarrow M$ sau $M \rightarrow L$.

— În spectrele complexelor de Fe (II) apare câte o bandă corespunzătoare tranziției $d \rightarrow d$ aproximativ în regiunile indicate în literatură cu ϵ cuprins între 1,6 și 2,8 (mol.cm)⁻¹. Conform teoriei câmpului cristalin, ionul Fe (II) (d^6) are un singur termen de multiplicitate ^5D , pentru complexii cu spin înalt fiind posibilă o singură tranziție $^5E \rightarrow ^5T_{2g}$ (10 400 cm⁻¹) cu $\epsilon=1,6$ (6).

— În spectrele complexelor de Co (II) se observă în regiunea vizibilă unele maxime care pot fi interpretate în sensul teoriei câmpului cristalin (7). În domeniul investigat de noi apar două tipuri de tranziții $d \rightarrow d$ între 560 și 578 nm, respectiv 672 și 690 nm cu ϵ cuprins între 24,5 și 280 (mol.cm)⁻¹ corespunzătoare tranzițiilor.



Ele corespund ca domeniu de intensitate, ionilor cu configurație d^7 în câmp octaedric.

— În spectrele complexelor de Ni(II) se observă apariția unor benzi între 675 și 750 nm, cu $\epsilon=20-105$ (mol.cm)⁻¹, neîntîlnite în spectrele hidrazidelor.

Poziția și intensitatea ceva mai mare a acestor benzi, comparativ cu benzile compusilor de simetrie T_d , cât și forma lor indică o distorsie tetragonală John-Teller (8, 9).

Diferite benzi de absorbție ale complexelor metalice studiate

Nr. crt.	Compuși	Tranzitii		Tranzitii		Alte benzi
		nm(mol.cm) ⁻¹		nm(mol.cm) ⁻¹		
1	[Zn(C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ S) ₂]SO ₄	318	1,2 · 10 ⁴			245
2	[Zn(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ ClS) ₂]SO ₄	323	1,35 · 10 ⁴			245
3	[Zn(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ BrS) ₂]SO ₄	315				245
4	[Cd(C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ S) ₂]SO ₄	331	1,4 · 10 ⁴			245
5	[Cd(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ ClS) ₂]SO ₄	324	1,6 · 10 ⁴			245
6	[Cd(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ BrS) ₂]Cl ₂	317	1,00 · 10 ⁴			245
7	[Hg(C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ S) ₂]Cl ₂	329	4,5 · 10 ³			246
8	[Hg(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ ClS) ₂] Cl ₂	332	5,2 · 10 ³			246
9	[Hg(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ BrS) ₂]Cl ₂	340	4,8 · 10 ³			247
10	[Mn(C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ S) ₂] Cl ₂	329	3,4 · 10 ³			245
11	[Mn(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ ClS) ₂]Cl ₂	328	4,8 · 10 ³			246
12	[Mn(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ BrS) ₂]Cl ₂	330	6,9 · 10 ³			246
13	[Fe(C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ O ₃ S) ₂]SO ₄	325	2,4 · 10 ³	700	1,16	245
14	[Fe(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ ClS) ₂] SO ₄	323	2,9 · 10 ³	712	1,90	246
15	[Fe(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ BrS) ₂]SO ₄	329	3,4 · 10 ³	707	2,8	245
16	[Co(C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ S) ₂]Cl ₂	335	5,7 · 10 ³	570 672	120 12,5	246
17	[Co(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ ClS) ₂]Cl ₂	357	5,8 · 10 ³	578 680	344 29	247
18	[Co(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ BrS) ₂]Cl ₂	335	4,3 · 10 ³	560 680	480 35	245
19	[Ni(C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ S) ₂]Cl ₂	326	1,8 · 10 ³	675 750	1,2 · 10 ² 54	247
20	[Ni(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ ClS) ₂]Cl ₂	327	5,4 · 10 ³	460 725	1,8 · 10 ² 72	245
21	[Ni(C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ BeS) ₂]Cl ₂	335	5,4 · 10 ³	680 745	95 15	247

CONCLUZII

Prin compararea spectrelor în UV și vizibil ale complexelor metalici cu cele ale liganzilor liberi, se constată că, prin coordinare, benzile corespunzătoare tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ suferă un efect batocrom. Se observă de asemenea o micșorare a intensității benzilor și o lărgire a lor.

Atât efectul batocrom, cât și variația absorbitivităților molare apar ca urmare a fenomenului de chelatare, în urma deplasării celor două dublete de electroni p neparticipante de la atomul de oxigen și atomul de azot spre ionul metallic.

Toți compușii de Fe(II), Co(II), Ni(II) prezintă benzi în regiunea vizibilă a spectrului, care au fost interpretate în sensul teoriei câmpului cristalin, deducându-se astfel structura spațială a acestor compuși.

În spectrele compușilor de cobalt (II) apar benzi care corespund ca domeniu de intensitate unor tranziții ale ionilor cu configurație d^7 în câmp octaedric.

Compușii de Ni(II) prezintă în domeniu vizibil benzi care corespund ca intensitate, unor tranziții ale ionilor cu configurație d^8 în câmp tetraedric, mai mult sau mai puțin distorsionat.

BIBLIOGRAFIE

1. GEORGESCU G., MAVRODIN AL. — Cercetări asupra unor noi complecși ai difenil-sulfonil-hidrazidelor cu activitate farmacodinamică potențială. Nota I, *Farmacia (Buc.)*, 1974.
2. GEORGESCU G. — Idem, Nota II, *Farmacia (Buc.)*, 1976, 2.
3. RAO C.N.R. — Ultraviolet and visible spectroscopy chemical.
4. BRAND I.C.D. — Elucidation of structure by physical and chemical methods, New York, 1963.
5. STERN R. S., GILMAN A. E. — An introduction to electronic absorption spectroscopy in organic chemistry, 1954.
6. SUTON I. — Electronic spectra transition metal complexes, 1958.
7. RUSEL D. — Physical methods in inorganic chemistry, 1965.
8. LIEHR A. B. — *J. chem. Phys.*, 1963, 67, 1 314.
9. DAY P., ORHARD A. — *J. chem. Phys.*, 1965, 42, 1 973.

Articol intrat în redacție la 18.III.1976

Indicele de clasificare : 547.298.6

SUMMARY

Gabriela Georgescu — INVESTIGATIONS ON SOME NEW SULPHONYL-HYDRAZIDE COMPLEXES WITH A POTENTIAL PHARMACODYNAMIC ACTIVITY. NOTE III. SPECTROPHOTOMETRIC STUDY IN ULTRAVIOLET AND VISIBLE LIGHT

The present paper is a spectral study in ultraviolet and visible light of the effect upon certain complexes of some diphenylsulfonic hydrazides, with the following metallic ions : Zn (II), Cd (II), Hg (II), Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II). The ligands used were : diphenyl-sulfonyl-carboxylic hydrazide ($C_{13}H_{12}O_3N_2S$), p-chlor-diphenyl-sulfonyl-p'-carboxylic hydrazide ($C_{13}H_{11}O_3N_2ClS$) and p-brom-diphenyl-sulfonyl-p'-carboxylic acid hydrazide ($C_{13}H_{11}O_3N_2BrS$).

In the case of all the complexes there was a bathochromic shift of the bands corresponding to $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions of the $-\text{C}-\text{NH}-$ group coaffected in



the bond with the metal.

In the case of Fe (II), Co (II) and Ni (II) complexes bands appear in the visible region of the spectrum. These bands were interpreted according to the theory of the crystalline field, discussing the probable spatial structure of the compounds.

РЕЗЮМЕ

Габриела Джорджеску — ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ: ДИФЕНИЛ-СУЛЬФАНИЛГИДРАЗИДОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ III. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ И В ВИДИМОМ СПЕКТРАХ

Излагаются исследования, осуществленные с применением ультрафиолетового и видимого спектра по вопросу комплексных комбинаций некоторых дифенилсульфоновых гидразидов с нижеследующими металлическими ионами: Zn (II); Cd (II); Hg (II); Mn (II); Fe (II); Co (II); Ni (II)

В качестве лигандов были использованы: гидразид дифенил-сульфонил-карбоксикислоты ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$) гидразид р-хлор-дифенил-сульфонил-р'-карбоксикислоты ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrS}$) и гидразид р-бром-дифенил-сульфонил-р'-карбоксикислоты ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrS}$).

В отношении всех комплексов были констатированы бета-хромасдвиги лент, соответствующих транзиям $\pi - \pi'$ группировки $-\text{C}-\text{NH}-$ участвующей в связи



с металлом.

В отношении комплексов Fe (II), Co (II) и Ni (II) появляются полосы в пределах видимого участка спектра, были интерпретированы в смысле теории кристаллического поля; обсуждается вероятная пространственная структура этих производных.

REFERAT

STUDIUL UNOR FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ PUTEREA LIANTĂ A EXCIPIENȚILOR PENTRU COMPRIMAREA DIRECTĂ, I. Delattre, F. Jaminet, Pharm. Acta. Helv., 1974, 49, 3/4, 108—116

Cercetările au fost făcute cu o mașină de tabletat Courtoy RO/2 echipată cu un captator de forță unui cuarț piezoelectric, care permite să se înregistreze forțele de compactare exercitate asupra excipienților în timpul unui proces de comprimare directă. Aceste substanțe sînt folosite la tabletele cu un procentaj redus de ingredient activ (aproximativ 1%). Formulele propuse în general conțin un diluant ca, de exemplu, lactoza cristalizată sau monohidrogenfosfatul de calciu, un liant uscat (celuloza microcristalină sau derivați ai amidonului), un lubrifiant și un agent de glisare. Puterea liantă a cîtorva diluanți a fost determinată prin măsurarea duri-

tății radiale a tabletelor în funcție de forța de comprimare, natura diluantului, natura și procentajul liantului uscat.

Investigațiile au fost completate cu teste privind timpul de dezintegrare și comportamentul comprimatelor în timpul depozitării.

Din graficele și tabelele prezentate se pot desprinde date statistice cu privire la compoziția excipienților, influența forței de comprimare și natura liantului asupra duratei de comprimare, precum și coeficienții de variație deduși din erorile experimentale.

Comprimarea directă poate deveni o tehnică a viitorului, pentru a realiza comprimate cu substanțe active în cantități mici. În acest caz, diluantul joacă un rol preponderent, el urmînd să fie ales din gama adjuvanților existenți cu putere liantă și cu caracteristici de stabilitate favorabile, obținîndu-se astfel comprimate de calitate corespunzătoare.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Стр.

Оригинальные работы Экспериментальные исследования

Д. Оцеляну, Мария-Агнесс Димитриу — К вопросу спектра инфракрасных лучей некоторых новых производных 1,3,4-тиадиазола. Сообщение I	129
В. Стэнеску, Мариета Беака — Реологическая характеристика некоторых гелей парафинового масла-полиэтилена, полученных из местного сырья	137
Анета Вербуцэ, Мария Черня, Паула Димитриу — В связи с новым связывающим препаратом для приготовления влажаничных шариков	145
Р. Васильев, Елена Шишман — Спектрофотометрическое количественное определение в ультрафиолетовых лучах некоторых лекарственных препаратов группы бензопирина	151
А. Ионикэ, Марин Александру, Маргарета Павел, Марчела Георгиу — <i>Synapsis scolymus</i> . К вопросу обогащения содержания в действующих началах	159
Петра Бан, Теодора Станчу — Применение тонкослойной хроматографии при исследовании консервирования мазей содержащих стероидные гормоны	167
Лучия Мургу, Т. Добреску, Отилия Сучу — Экспериментальные исследования по вопросу всасывания рутозида, в водимого в различных формах	173
Елена Шишман, Р. Василев, Мариета Мангу — Количественное определение прохлорперазина и левомепромазина в безводной среде	179
Габриела Джорджеску — Исследование новых комплексов дифенилсульфанилгидразидов обладающих фармакодинамической потенциальной деятельностью. Сообщение III. Спектрофотометрическое исследование в ультрафиолетовом спектре и в видимом спектре	187

Рецензии

Рефераты

1977 JAN 27

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — Contribuții la studiul spectrelor în I. R. a unor noi derivați ai 1, 3, 4-tiadiazolului. Nota I	129
V. Stănescu, Marieta Beaca — Caracterizarea reologică a unor geluri de ulei de parafină polietilenă obținute din materii prime indigene	137
Aneta Verbuță, Maria Cernea, Paula Dimitriu — Considerații asupra unui nou excipient pentru ovule vaginale	145
R. Vasiliev, Elena Șișman — Dozarea spectrofotometrică în ultraviolet a unor medicamente din grupa benzopiranului	151
A. Ionică, Maria Alexandru, Margareta Pavel, Marcela Guja — Contribuții la îmbunătățirea conținutului în principii active <i>Cynara scolymus</i>	159
Petra Ban, Teodora Stanciu — Aplicarea cromatografiei în strat subțire la urmărirea conservării unguentelor cu hormoni steroizi	167
Lucia Murgu, D. Dobrescu, Otilia Suciu — Cercetări experimentale privind absorbția rutosidului administrat sub diferite forme	173
Elena Șișman, R. Vasiliev, Margareta Mangu — Dozarea proclorperazinei și a levomepromazinei în mediu neapos	179
Gabriela Georgescu — Cercetări asupra unor noi complecși ai difenil-sulfonil-hidrazidelor cu activitate farmacodinamică potențială. Nota III. Studiul spectrofotometric în ultraviolet și vizibil	187

Recenzii

Referate

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. Nr. 137/5602/1975“

EDITURA MEDICALĂ



I. P. Informația — c. 1250

41 500

Lei 6

E2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REFERALVA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	farm. VASILICA ANTONESCU
	conf. ST. TAMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, Prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚLEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1976

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

București, str. Progresului, nr. 8—10, sector VII

AVIZ IMPORTANT

In atenția cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăților de Științe Medicale publică un număr de 7 reviste medicale pe serii de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecție a revistelor care vă interesează, abonați-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos :

- 1) Revista de chirurgie, oncologie, radiologie, O.R.L., oftalmologie și stomatologie, cu următoarele subtitluri :

a) „CHIRURGIA“	6 apariții	60 lei
b) „ONCOLOGIA“	4 „	48 „
c) „RADIOLOGIA“	4 „	48 „
d) „O.R.L.“	4 „	48 „
e) „OFTALMOLOGIA“	4 „	48 „
f) „STOMATOLOGIE“	4 „	40 „

- 2) Revista de medicină internă, neurologie, psihiatrie, neurochirurgie și dermatovenerologie, cu următoarele subtitluri :

a) „MEDICINA INTERNĂ“	6 apariții	54 lei
b) „NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA“	4 „	56 „
c) „DERMATO-VEREROLOGIA“	4 „	64 „

- 3) Revista de igienă, bacteriologie, virusologie, parazitologie, epidemiologie și pneumoftiziologie, cu următoarele subtitluri :

a) „IGIENA“	4 apariții	32 lei
b) „BACTERIOLOGIA, VIRUSOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA“	4 apariții	48 lei
c) „PNEUMO-FTIZIOLOGIA“	4 „	48 „

- 4) Revista de pediatrie, obstetrică și ginecologie, cu următoarele subtitluri :

a) „PEDIATRIA“	4 apariții	32 lei
b) „OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIA“	4 apariții	48 lei

- 5) „FARMACIA“
- | | | |
|--|------------|--------|
| | 4 apariții | 24 lei |
|--|------------|--------|

- 6) „VIAȚA MEDICALĂ“

— pentru cadre superioare	12 apariții	72 lei
— pentru cadre medii	12 „	36 „

- 7) „REVISTA SANITARĂ MILITARĂ“
- | | | |
|--|------------|------|
| | 4 apariții | 32 „ |
|--|------------|------|

Aceste reviste se pot procura numai pe bază de abonament.

Abonamentele se pot face în perioada 1.X.—15.XII.1976 — pe subtitluri de specialitate —, cu plata integrală pe un an, prin filialele Uniunii Societăților de Științe Medicale și direct la U.S.S.M. Sediul central al U.S.S.M. din București, str. Progresului, nr. 8—10, sector 7, cont virament 45.10.6.01.2 B.N.R.S.R., Filiala sectorului 7.



UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMANIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 14.10.71.

VOLUMUL XXIV

OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE

1976

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Sinteza unor hidrazidone din seria acidului 1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetic

V. Zotta, Ana Tătaru

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, I.M.F. — București

REZUMAT

În vederea unor testări farmacodinamice, au fost sintetizați 12 compuși noi din seria hidrazidonelor acidului triazol-mercaptoacetic, prin condensarea hidrazidei acidului 4-fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetic cu diferite aldehide aromatice.

Hydrazonum

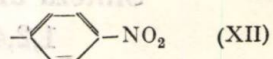
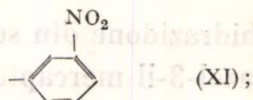
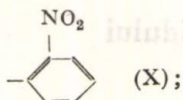
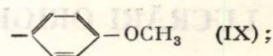
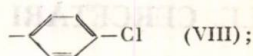
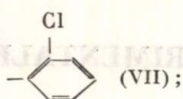
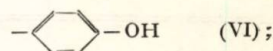
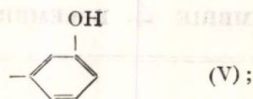
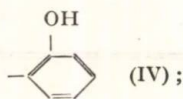
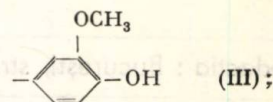
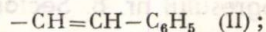
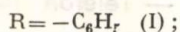
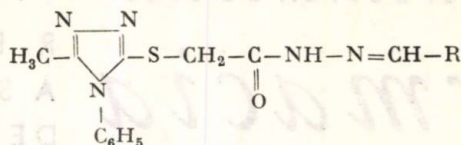
Literatura de specialitate semnalează frecvent activitatea antibacteriană a derivaților 1,2,4-triazolului (1, 2, 3, 4).

Având intenția de a studia acțiunea farmacodinamică a unor compuși noi cu nucleu triazolic simetric, în lucrări anterioare am sintetizat o serie de benzilidenhidrazide (5, 6). Cunoscând că gruparea —C—NH—N=CH—

prezentă în molecula unui compus imprimă acestuia acțiune tuberculostatică, prin condensarea hidrazidelor acidului 1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetic, obținute de noi anterior, cu diferite aldehide aromatice am obținut o serie de derivați triazolici, în structura cărora este prezentă gruparea mai sus menționată. Pentru a putea studia în mod comparativ influența substituenților de pe nucleul aromatic al aldehidelor folosite pentru condensare, am utilizat aldehide aromatice substituite cu grupări nitro, hidroxil, halogen și metoxil, în diverse poziții.

Pentru a urmări cum influențează activitatea antibacteriană diferiți substituenți prezenți pe heterociclul triazolic, în această lucrare am folosit pentru condensare cu aldehidele aromatice, un derivat al triazolului trisubstituit și anume: hidrazida acidului 4-fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetic. Metoda de lucru folosită a fost condensarea prin încălzire a hidrazidei cu aldehidele aromatice corespunzătoare, în soluție de etanol lipsit de alte

aldehide. Am sintetizat astfel benzilidenhidrazide cu următoarea formulă generală :



Am obținut un număr de 12 compuși noi din seria N-(4-fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-N'-benzilidenhidrazidei, pe care nu i-am găsit citați în literatura de specialitate. Hidrazidonele preparate de noi sînt substanțe frumos cristalizate, albe, exceptînd pe cele cu grupări nitro care sînt ușor gălbui; toate au puncte de topire nete. Purificarea lor se face destul de ușor, folosindu-se ca solvenți: etanolul, metanolul, toluenul sau alcoolul amilic. S-a constatat că hidrazidonele recristalizate din alcool amilic au puncte de topire mai nete și un grad de puritate avansat. Se obțin în general randamente bune, cuprinse între 50 și 83%, cu excepția compusului (VI), la care randamentul este de numai 39%. În tabelul I sînt inserați compușii sintetizați și rezultatele determinărilor cantitative de C, H și N.

Structura noilor compuși, dedusă prin sinteză, a fost confirmată prin analiză spectrală în I.R. în domeniul cuprins între 400 și 3 600 cm^{-1} (7, 8), cu ajutorul unui spectrofotometru automat tip U.R.—10, folosindu-se tehnica pastilării în bromură de potasiu*. Spectrele obținute au pus în evidență prezența diferitelor grupări caracteristice în structura acestor compuși.

Testările acțiunii farmacodinamice vor fi prezentate într-o altă lucrare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Indicăm sinteza unuia dintre produși, toți ceilalți fiind obținuți în mod asemănător, luîndu-se în lucru cantitățile corespunzătoare de hidrazidă și aldehydă aromatică.

N-(5-metil-4-fenil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-N'-benzilidenhidrazide. Un amestec format de 0,5 g (1 mol) hidrazidă a acidului 5-metil-4-fenil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetic în 20 ml etanol (lipsit de aldehide) și 0,20 g (1 mol) aldehydă benzoică în 10 ml etanol se fierbe la reflux 60 de minute. La răcire, cristalizează 0,32 g produs I cu punctul de topire 185—187° (xilen), randament 59,09%, solubil la cald în etanol, metanol, alcool amilic, xilen, insolubil la cald în ligroină și eter de petrol, insolubil la rece în majoritatea solvenților organici și în apă.

* Determinările în I.R. au fost efectuate de dr. Elena Romaș, de la Institutul de fizică atomică

Tabelul I

Compuși sintetizați și rezultatele determinărilor cantitative de C, H, N

Nr. crt.	Formula brută; greutatea moleculară	Punct de topire solv. de crist	C%		H%		N%	
			Calculat	Găsit	Calculat	Găsit	Calculat	Găsit
I	$C_{18}H_{17}N_5OS$ 351,422	185—187° xilen	61,51	61,91	4,88	4,97	19,95	20,16
II	$C_{20}H_{19}N_5OS$ 377,458	162—165° toluen	63,63	63,90	5,10	5,19	18,68	18,85
III	$C_{18}H_{19}N_5O_3S$ 397,448	193—196° alcool amilic	57,42	57,79	4,82	5,20	17,62	17,57
IV	$C_{18}H_{17}N_5O_2S$ 367,422	213—216° alcool amilic	58,83	58,73	4,66	4,89	19,06	19,30
V	$C_{18}H_{17}N_5O_2S$ 367,422	222° acid acetic	58,83	59,17	4,66	4,87	19,06	19,20
VI	$C_{18}H_{17}N_5O_2S$ 367,422	143—145° alcool amilic	58,83	59,18	4,66	4,81	19,06	19,18
VII	$C_{18}H_{16}N_5OSCl$ 385,871	205—210° xilen	56,02	55,62	4,18	4,39	18,15	18,32
VIII	$C_{18}H_{16}N_5OSCl$ 385,871	135—138° toluen	56,02	56,18	5,18	4,28	18,15	18,35
IX	$C_{19}H_{19}O_2S$ 381,448	125—127° xilen	59,82	59,95	5,02	5,32	18,36	18,30
X	$C_{18}H_{16}N_6O_3S$ 396,422	215° alcool metilic și amilic	54,53	54,64	4,06	4,25	21,20	21,35
XI	$C_{18}H_{16}N_6O_3S$ 396,422	205—208° alcool amilic	54,53	54,74	4,06	4,24	21,20	20,98
XII	$C_{18}H_{16}N_6O_3S$ 396,422	153—156° alcool amilic	54,53	54,70	4,06	4,19	21,20	21,50

CONCLUZII

În vederea unor testări farmacodinamice, pentru a urmări influența diferiților substituenți grefați pe nucleul heterociclic al unor hidrazidone din seria 3-mercaptotriazolilor simetrici, au fost sintetizați 12 compuși noi N-(4-fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetic) N'-benzilidenhidrazide.

Au fost stabilite condițiile de lucru și randamentele și s-au făcut analizele cantitative de C, H și N. Structura compușilor obținuți dedusă prin sinteză a fost confirmată prin analiza spectrală în I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. PRESSON M., DUPIN S. — *Bull. Soc. Chim. franç.*, 1961, 8—9, 1 581.
2. POTTS K., BURTON T. — *J. Heterociclic Chem.*, 1965, 2, 1, 105.
3. BUDEANU C. — *An. șt. Univ. Al. I. Cuza, Iași*, 1967, 13, 2, 179.
4. ATKINSON M. R., POLYA J. B. — *J. chem. Soc.*, 1954, 141.
5. ZOTTA V., TĂTARU-GAȘMET ANA — *Farmacia (Buc.)*, 1967, 15, 8, 479.
6. ZOTTA V., TĂTARU ANA — *Farmacia (Buc.)*, 1969, 17, 8, 461.

7. AVRĂM MARGARETA, MATEESCU G. — Spectroscopia în I.R. Aplicații în chimie organică, Ed. tehnică, București, 1966, 355.

8. KATRITZKY A. R. — Physical methods in heterocyclic chemistry, Academic Press, New York, 1963, p. 2, 230, 315.

Articol intrat în redacție la : 15.VI.1976.

Indicele de clasificare : 547.288.3

SUMMARY

V. Zotta, Ana Tătaru — SYNTHESIS OF SOME HYDRAZIDONES OF THE 1,2,4-TRIAZOL-3-IL-MERCAPTOACETIC ACID SERIES

With a view to pharmacodynamic tests, 12 new compounds were synthesised from the triazol-mercaptoacetic acid hydrazidone series, by condensation of 4-phenyl-5-methyl-1,2,4-triazol-3-yl-mercaptoacetic acid hydrazide with different aromatic aldehydes.

РЕЗЮМЕ

В. Зотта, Анна Тэтару — СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ГИДРАЗИДОНОВ РЯДА 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ-МЕРКАПТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Для фармакодинамических тестирований авторы синтезировали 12 новых производных ряда гидразионов триазол-меркаптоуксусной кислоты, конденсируя гидразид 4-фенил-5-метил-1,2,4-триазол-3-ил-меркапто-уксусной кислоты с различными ароматическими альдегидами.

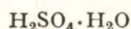
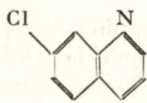
Contribuții la studiul analitic al clorochinei (Delagyl). Noi metode de dozare. Nota I

Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculeț

Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de farmacie, I.M.F., București

Printre medicamentele antimalarice de sinteză, derivați ai 4-aminochinolinei, se numără clorochinul (Novachin, Rezochin, Aralen, Delagyl, Nivaquine B etc.), care constituie de fapt unul din principalii reprezentanți ai acestei serii.

Este sarea (sulfat sau difosfat) de 7 clor-4-(4'-dietilamino-1'-metil-butil-amino)-chinolină :



Prezența în moleculă a celor trei atomi de azot conferă substanței funcții bazice, cele mai active fiind funcțiile din catena laterală, formând săruri (1).

Pentru determinare s-au folosit atât metodele chimice (2—6) (gravimetrice, volumetrice), cât și fizico-chimice (7—18).

În cercetările noastre, în vederea stabilirii de noi metode de dozare, am luat în studiu reacțiile de precipitare ale acestei substanțe cu tetrafenilboratul de sodiu și acidul fosfowolframic.

S-au studiat condițiile de precipitare, comportarea termică a precipitatelor obținute, s-au făcut analizele chimice elementare și spectrofotometrice atât în infraroșu, cât și în ultraviolet.

Clorochina fiind o bază triprotică, dintre care două funcții sînt mai accentuate, formează cu $\text{Na} [\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ în mediu tamponat ($\text{pH} \sim 5$) un precipitat alb, microcristalin, în care doi ioni tetrafenilborat leagă o moleculă de bază.

Cu acidul fosfowolframic, în mediu acid formează un precipitat galben intens, microcristalin, în care doi ioni fosfowolframat leagă trei molecule de bază.

Precipitatele obținute s-au analizat chimic, determinîndu-se C, H, N. Valorile obținute sînt înscrise în tabelul I.

Analiza termică s-a executat la un derivatograf J. Paulik, F. Paulik, I. Erdey, MOM Budapesta, înregistrîndu-se curbele : termogravimetrică, a analizei termodiferențiale și derivata curbei de analiză termogravimetrică.

Curba de termoliză a precipitatului de tetrafenilborat de clorochin arată un palier orizontal până la 95° , apoi începe o descompunere lentă până la 120° , cind brusc se produce o pierdere de masă însoțită de un proces exoterm. Urmează apoi pierderi în masă mai lente sau mai bruște, fără a se mai obține un palier orizontal până la 600° (fig. 1).

Tabelul I

Rezultatele analizelor de C, H, N ale precipitatului de clorochin

	C	H	N
<i>Tetrafenilboratul de clorochin</i>			
Calculat :	79,55	7,29	4,23
Găsit :	79,77	7,36	4,30
<i>Fosfowolframatul de clorochin</i>			
Calculat :	9,65	1,88	1,26
Găsit :	9,90	1,90	1,42

Analiza termică a fosfowolframatului de clorochin dă următoarele indicații :

Curba de termoliză arată un palier orizontal până la aproximativ 50° , după care se produce o variație lentă a masei până la 160° , care rămîne aproape nemodificată până la 370° , după care are loc un proces de descompunere mai complex (fig. 2).

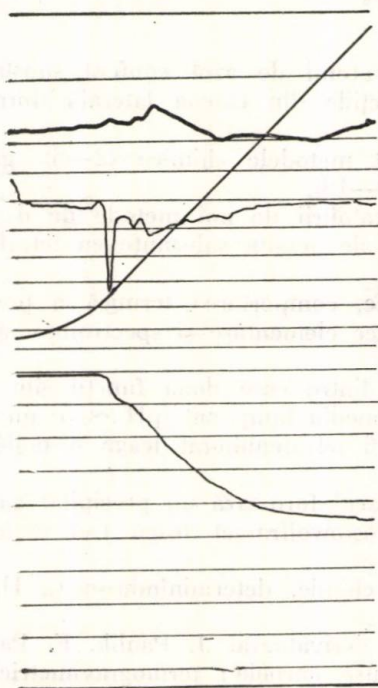


Fig. 1. — Curbele T.G., D.T.G., A.T.D. ale tetrafenilboratului de clorochin.

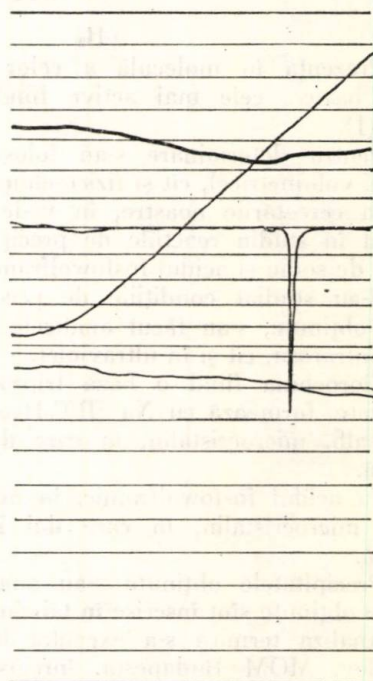


Fig. 2. — Curbele T.G., D.T.G., A.T.D. ale fosfowolframatului de clorochin.

Curba de termoliză indică prezența apei în moleculă.

S-au executat spectrele în infraroșu la un spectrograf U.R. 10, C. Zeiss Jena, folosindu-se tehnica pastilării cu bromură de potasiu, citirile fiind făcute între 3 600 și 500 cm^{-1} .

În spectrul precipitatului de tetrafenilborat de clorochin sînt prezente absorbnanțele atît ale clorochinei (1 573, 1 538, 1 372, 1 448 cm^{-1}) cît și ale tetrafenilboratului de sodiu. În spectrul clorochinei și al precipitatelor apar absorbnanțe caracteristice vibrațiilor de valență a nucleului chinolinic (γ C—C) în regiunea 1 620—1 350 cm^{-1} , vibrațiile de deformare β CH și γ CH între 1 350 și 800 cm^{-1} (19); vibrațiile caracteristice aminei terțiare între 1 210 și 1 030 cm^{-1} și 1 360 și 1 310 cm^{-1} , vibrațiile C—Cl între 800 și 600 cm^{-1} și aminei aromatice între 1 360 și 1 250 cm^{-1} , 1 280—1 180 cm^{-1} și 1 650—1 550 cm^{-1} . De asemenea, în regiunea 3 500—3 310 cm^{-1} apar vibrații de valență ale aminelor secundare, precum și aminelor protonate (3 130—3 030 cm^{-1}).

În spectrul precipitatelor se constată ușoare deplasări și modificări ale absorbnanțelor caracteristice grupărilor amină terțiară și secundară, care sînt angajate în procesul de precipitare (fig. 3, 4).

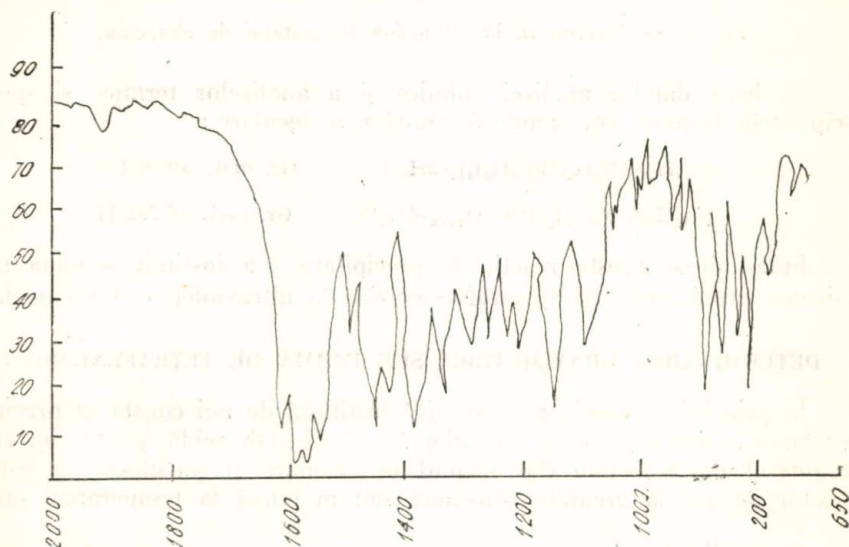


Fig. 3. — Spectrul în i.r. al clorochinei.

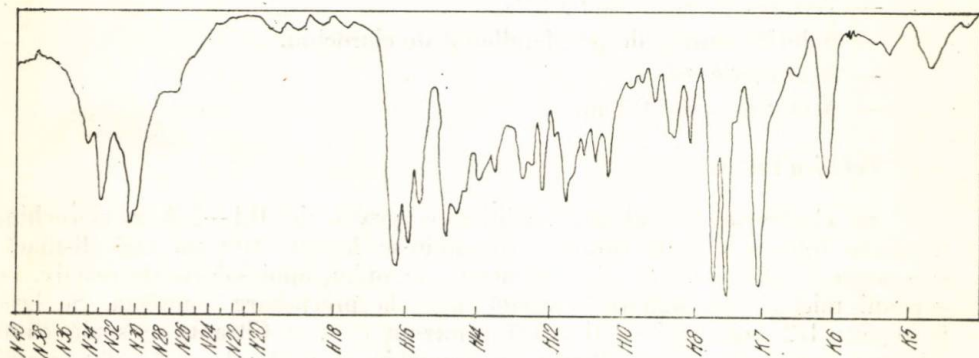


Fig. 4. — Spectrul în i.r. al tetrafenilboratului de clorochin.

Spectrul în infraroșu al fosfowolframului de clorochin arată, de asemenea, în comparație cu spectrul în infraroșu al clorochinei, aceleași absorbante, cu ușoare deplasări și modificări în regiunea 1 210—1 030, 1 360—1 310, 3 130—3 030 cm^{-1} , adică acolo unde se produc absorbțiile caracteristice ale aminelor terțiară și secundară protonate (fig. 5).

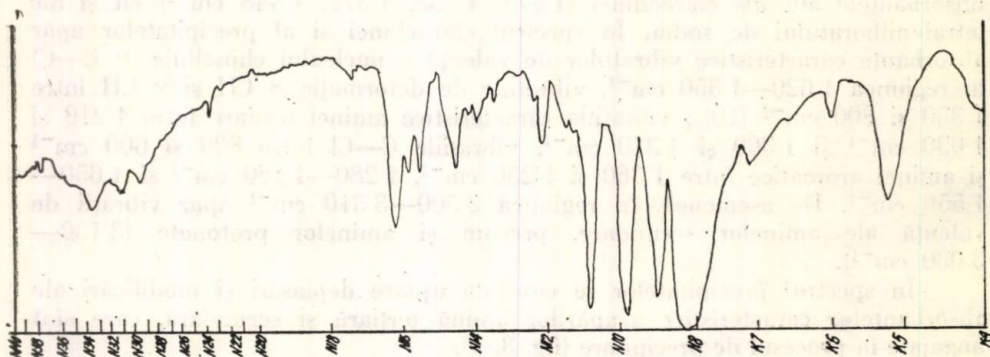
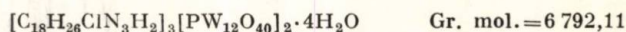
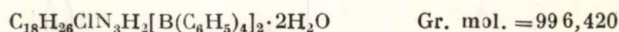


Fig. 5. — Spectrul în i.r. al fosfowolframului de clorochin.

Pe baza datelor analizei chimice și a analizelor termice și spectrale, precipitatele formate corespund formulelor moleculare :



Folosindu-se aceste reacții de precipitare, s-a instituit o nouă metodă de dozare gravimetrică și spectrofotometrică în ultraviolet a clorochinei.

DETERMINAREA GRAVIMETRICĂ SUB FORMĂ DE TETRAFENILBORAT

În principiu, metoda gravimetrică instituită de noi constă în precipitarea clorochinei cu tetrafenilborat de sodiu în soluție slab acidă ($\text{pH} \sim 5$), la rece. Precipitatul după izolare din mediul de formare și purificare se usucă în exsicator de vid la greutate constantă sau în etuvă la temperaturi sub 90° .

Reactivii folosiți

- Tetrafenilborat de sodiu 3%.
- Soluție saturată de tetrafenilborat de clorochin.
- Acid acetic 0,1 m.
- Acetat de sodiu 0,1 m.

Tehnica metodei

Se cântărește la balanța analitică o probă de 0,1—0,3 g clorochin, se aduce într-un vas de titrare, dizolvându-se în 80—100 ml apă distilată, se adaugă 5 ml acid acetic și 5 ml acetat de sodiu, apoi soluția de reactiv, în porțiuni mici și sub agitare continuă, pînă la precipitare completă. Se lasă în repaus 1/2 oră, apoi se filtrează printr-un creuzet filtrant, se spală cu o soluție saturată de tetrafenilborat de clorochin și în final cu 1—2 porțiuni apă distilată. Se usucă în exsicator de vid la greutate constantă.

Calculul se face ținându-se seama că o moleculă de precipitat conține o moleculă clorochin :

$$f = 0,4375 \quad (\log f = \overline{1},64098)$$

În tabelul II sînt prezentate o parte din rezultatele obținute.

Tabelul II

Rezultatele obținute la dozarea gravimetrică a clorochinei sub formă de tetrafenilborat

Nr. crt.	Clorochin luat în analiză (g)	Tetrafenilborat de clorochin (g)	Clorochin găsit	
			g	%
1	0,1 021	0,2 331	0,1 020	99,90
2	0,1 063	0,2 420	0,1 059	99,62
3	0,1 105	0,2 523	0,1 104	99,91
4	0,1 148	0,2 622	0,1 147	99,91
5	0,1 254	0,2 857	0,1 250	99,68
6	0,1 276	0,2 910	0,1 273	99,76
7	0,1 341	0,3 056	0,1 337	99,70
8	0,1 425	0,3 248	0,1 421	99,71
9	0,1 486	0,3 390	0,1 483	99,79
10	0,1 516	0,3 463	0,1 515	99,93

$$M = 99,79$$

$$\alpha = 0,95$$

$$S_M = 0,036$$

$$t_\alpha = 2,26$$

$$S = 0,114$$

$$A = 99,79 \pm 0,081$$

DETERMINAREA GRAVIMETRICĂ SUB FORMĂ DE FOSFOWOLFRAMAT

Pentru determinarea gravimetrică sub formă de fosfowolframat s-a folosit reacția de precipitare cu acid fosfowolframic în mediu acid ; precipitatul format s-a adus la greutate constantă prin uscare în exsicator de vid.

Reactivii folosiți

— Soluție de acid fosfowolframic 5%.

— Acid clorhidric 10%.

Tehnica metodei

Se cîntărește la balanța analitică o probă de substanță cuprinsă între 0,1 și 0,2 g, se dizolvă în 70—80 ml apă distilată, se acidulează cu 5—10 ml acid clorhidric și se adaugă, după o ușoară încălzire, sub continuă agitare, soluție de acid fosfowolframic, pînă la precipitare completă. După un repaus de 1/2 oră se filtrează prin creuzet filtrant G₄. Spălarea se face cu o soluție saturată de precipitat, în final cu apă distilată, se usucă în exsicator de vid (pe clorură de calciu) pînă la greutate constantă.

Calculul se face ținându-se seama că factorul gravimetric este : $f = 0,1926$ ($\log f = \overline{1},28466$).

În tabelul III sînt prezentate o parte din rezultatele obținute.

CONCLUZII

S-au studiat reacțiile de precipitare ale clorochinei cu doi reactivi : tetrafenilboratul de sodiu și acidul fosfowolframic.

Precipitatele au fost analizate, determinîndu-se curbele de termoliză, spectrele în infraroșu, spectrele în ultraviolet și s-au efectuat analizele elementare de C, H, N.

Rezultatele obținute la dozarea gravimetrică a clorochinei sub formă de fosfowolframrat

Nr. crt.	Clorochin luat în analiză (g)	Fosfowolframrat de clorochin (g)	Clorochin găsit	
			g	%
1	0,1 015	0,5 259	0,1 013	99,80
2	0,1 121	0,5 815	0,1 120	99,91
3	0,1 165	0,6 028	0,1 161	99,66
4	0,1 236	0,6 407	0,1 234	99,84
5	0,1 274	0,6 594	0,1 270	99,69
6	0,1 319	0,6 843	0,1 318	99,92
7	0,1 388	0,7 191	0,1 385	99,78
8	0,1 402	0,7 269	0,1 400	99,86
9	0,1 518	0,7 855	0,1 513	99,67
10	0,1 542	0,7 990	0,1 539	99,80

$$M = 99,79$$

$$\alpha = 0,95$$

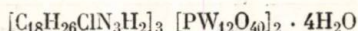
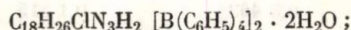
$$S_M = 0,0 298$$

$$t_\alpha = 2,26$$

$$S = 0,094$$

$$A = 99,79 \pm 0,067$$

Pe baza datelor obținute prin aceste analize s-au atribuit formulele compuşilor formați :



Folosindu-se reacțiile de precipitare s-au instituit metode de dozare gravimetrică. Determinările sînt exacte și reproductibile, erorile de titrare la cele două dozări fiind cuprinse între $\pm 0,081$ și $\pm 0,067$.

Aceste reacții de precipitare au fost folosite și în determinările cantitative spectrofotometrice.

BIBLIOGRAFIE

1. CASTAGNON R., SILVESTRE M. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1966, 105, 3, 121—127.
2. PARIKH P. M., MUKHERJI S. P. — *Indian J. Pharm.*, 1963, 25, 269—270.
3. KERNY P., BILLON J. P., BIGEARD F. — *Ann. pharm. franç.*, 1960, 18, 12, 901—906.
4. ROUSHDI I. M., SHAFIK R. M. — *J. pharm. Sci. U.A.R.*, 1968, 9, 57—63.
5. ROUSHDI I. M., SHAFIK R. M. — *J. pharm. Sci. U.A.R.*, 1968, 9, 65—71.
6. NICKEL P. — *Pharm. Ztg.*, 1968, 113, 42, 1 609—1 672.
7. SCHILL GORAN — *Acta Pharm. Suecica*, 1965, 2, 2, 99—108 ; C.A. 1965, 63, 1 657 b ; 1965, 63, 8 125 b.
8. STEPAN J., KAKAC B. — *Med. exp.*, 1964, 11, 5, 352—358.
9. WAARST VIBEKE — *Arch. Pharm. Chem.*, 1964, 71, 116—121.
10. ROGERS A. R. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, 11, 291—296.
11. VYKYDAL M., PEGRIMOVA E., DEMKOVA V., KALAB M. — *Čs. Lek. Cesk.*, 1967, 106, 44—47 ; C.A. 1967, 67, 72 067 h.
12. KAZYAK LEO, KNOLBOCK E. C. — *Anal. Chem.*, 1963, 35, 1 448—1 452.
13. MONNET R., BOITEAU H., MOUSSION C. — *Ann. Biol. clin.*, 1964, 22, 3—4, 429—434 ; C.A. 1964, 61, 7 344 d.
14. SIDNEY UDENFIEND, DANIEL E., DUGGAN, VASTA B. M., BRODIE B. B. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, 120, 26—32 ; C.A. 1957, 51, 18 473 d.
15. OBRUCNIK M., VYKYDAL M., JORDA V. — *Bratisl. lek. Listy*, 1961, 41, 1, 610—616 ; C.A. 1962, 56, 3 754 b.
16. MORIOKA MASAYOSHI — *Toho Igakkai Zasshi*, 1957, 77, 200—226 ; C.A. 51, 8 367 b.
17. COOPER P. — *Pharm. J.*, 1956, 177, 495—496 ; C.A. 1957, 51, 673 g.
18. GOLDBAUM L. R., KAZYAK L. — *Anal. Chem.*, 1956, 28, 1 289—1 290.
19. KATRITZKY A. R., JONES R. A. — *J. chem. Soc.*, 1960, 2 942.

Articol intrat în redacție la 13.III.1976.

Indicele de clasificare : 615.75 CLOROCHIN

Influența conservanților asupra stabilității și cedării antibioticelor din hidrogeluri *

Adriana Popovici, Maria Rogoșca, M. Péter, N. Voloc

Disciplina de tehnică farmaceutică, I.M.F., Tîrgu Mureș

REZUMAT

S-au studiat pe cale microbiologică stabilitatea și capacitatea de cedare a 4 antibiotice în concentrație de 1% din 6 hidrogeluri preparate fără conservanți, paralel cu probe conservate cu 0,001% borat fenilmercuric sau cu 0,05% acid sorbic.

Cedarea este favorizată de hidrogelurile cu : alginat de sodiu 5%, aerosil 10%, alcool polivinilic 30%, carboximetilceluloză sodică și metilceluloză 5%. Bentonita inhibă cedarea și stabilitatea tuturor antibioticelor studiate. Hidrogelurile de MC și CMC-Na cu conservanți organomercuriali diminuează cedarea, comparativ cu gelurile neconservate, dar alterabile în timp. Scăderile cele mai mici în activitatea antibiotică se observă din hidrogelul de carboximetilceluloză sodică pentru tetraciclină și eritromicină, din hidrogelul de alcool polivinilic și metilceluloză pentru neomicină și din hidrogelul de metilceluloză pentru cloramfenicol.

Terapia afecțiunilor cutanate, oftalmice sau nazale, a marcat reale progrese prin aplicarea antibioterapiei locale, în care compușii macromoleculari sintetici sau semisintetici cu structură gelică corespunzătoare se pot utiliza ca transportori.

Se semnalează în literatură (15) cedarea bună a tetraciclinei din hidrogeluri, cu diferențe mici între comportarea din hidrogelul de alcool polivinilic 15%, hidrogelul de pectine sau de metilceluloză. Pentru cloramfenicol, unii autori recomandă hidrogelul de pectină 10%, de alcool polivinilic 15% sau de metilceluloză 2,5% (6, 15). Neomicina, stabilă la un pH = 6—8, este eliberată bine din hidrogeluri (5, 6, 9, 11, 14), în special, din unguente peliculogene pe bază de alcool polivinilic (11). Datele în privința eficienței gelului de bentonită asupra stabilității și cedării neomicinei sînt contradictorii (7, 14).

În hidrogeluri, eritromicina a fost mai puțin studiată (1, 5), recomandîndu-se baze hidrofile anionice pentru includerea sa (19).

Din cercetările noastre anterioare (13) reiese că cedarea antibioticelor din hidrogeluri, comparativ cu alte tipuri de baze de unguent, este mai bună, în special în prezența unor enzime ca hialuronidaza.

Deoarece conservarea acestor geluri ridică dificultăți, în acest studiu ne-am propus să urmărim următoarele 3 aspecte :

* Lucrarea a fost prezentată la a IX-a Sesiune științifică a cadrelor didactice, I.M.F. Tîrgu Mureș, 4—5.I.1974.

Capacitatea de cedare a antibioticelor din hidrogeluri

Hidrogel		Clorhidrat de tetraciclină	Cloramfenicol	Lactobionat de eritromicină	Sulfat de neomicină	
MC	a	cm	3,58 ± 0,09	3,42 ± 0,13	3,26 ± 0,09	1,76 ± 0,09
		%	121,35	155,45	123,48	110,00
	b	cm	3,37 ± 0,23	3,12 ± 0,09	2,95 ± 0,12	2,29 ± 0,07
		%	114,23	141,81	111,74	143,12
	c	cm	3,33 ± 0,16	3,11 ± 0,20	3,19 ± 0,19	2,80 ± 0,18
		%	112,88	141,36	120,83	175,00
CMC	a	cm	3,38 ± 0,13	3,62 ± 0,08	3,28 ± 0,14	1,64 ± 0,10
		%	114,157	164,54	124,24	102,50
	b	cm	3,08 ± 0,13	3,42 ± 0,13	3,23 ± 0,16	2,94 ± 0,04
		%	104,40	155,45	122,34	183,75
	c	cm	3,30 ± 0,25	3,42 ± 0,15	3,47 ± 0,03	1,63 ± 0,06
		%	111,86	155,45	131,43	101,87
APV	a	cm	3,10 ± 0,20	2,96 ± 0,19	3,29 ± 0,30	1,93 ± 0,11
		%	105,08	134,54	124,62	120,60
	b	cm	3,70 ± 0,58	4,42 ± 0,42	4,06 ± 0,26	2,70 ± 0,28
		%	125,42	200,90	153,78	168,75
	c	cm	3,34 ± 0,13	3,52 ± 0,04	4,04 ± 0,26	2,46 ± 0,27
		%	113,22	160,00	153,03	153,75
B	a	cm	2,42 ± 0,04	3,46 ± 0,09	2,15 ± 0,13	0
		%	82,03	157,27	81,43	0
	b	cm	2,70 ± 0,15	2,91 ± 0,55	2,82 ± 0,17	2,49 ± 0,09
		%	91,52	132,27	106,81	155,62
	c	cm	2,67 ± 0,19	3,14 ± 0,08	2,02 ± 0,08	0
		%	90,50	142,72	76,51	0
A	a	cm	4,70 ± 0,00	3,70 ± 0,00	4,10 ± 0,22	3,30 ± 0,20
		%	159,32	168,18	155,30	206,25
	b	cm	4,70 ± 0,00	4,10 ± 0,07	4,16 ± 0,30	2,93 ± 0,10
		%	159,32	186,26	157,57	183,12
	c	cm	4,60 ± 0,48	3,70 ± 0,00	3,82 ± 0,07	2,82 ± 0,05
		%	155,93	168,18	144,69	176,25
AS	a	cm	4,00 ± 0,34	4,04 ± 0,34	3,25 ± 0,04	2,52 ± 0,14
		%	135,59	183,63	123,10	157,50
	b	cm	3,99 ± 0,02	3,73 ± 0,06	3,26 ± 0,04	2,80 ± 0,05
		%	135,23	170,00	123,48	175,00
	c	cm	3,82 ± 0,04	3,45 ± 0,10	3,60 ± 0,23	2,76 ± 0,05
		%	129,49	156,81	136,36	172,50
M		cm	2,95 ± 0,14	2,20 ± 0,19	2,64 ± 0,15	1,60 ± 0,00

Legenda: MC - metilceluloză; CMC - carboximetilceluloză sodică; APV - alcool polivinilic; B - bentonită; A - alginat de sodiu; AS - aerosil; M - martor (vaselină).

- capacitatea de cedare a unor antibiotice din diferite hidrogeluri, preparate cu și fără conservanți ;
- modificarea activității antibiotice în timp și în raport cu conservantul utilizat ;
- eficiența conservanților asupra hidrogelurilor.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ

1. Hidrogel de metilceluloză (Australan), 5% (MC).
2. Hidrogel de carboximetilceluloză sodică (Australan) 5% (CMC—Na).
3. Hidrogel cu alcool polivinilic (B.D.H.) 30%.
4. Hidrogel de bentonită (Australan) 15%.
5. Hidrogel de alginat de sodiu (Fluka) 5%.
6. Hidrogel de aerosil (calitate farmaceutică) 10%.

Toate hidrogelurile s-au preparat în prezența unei cantități de 10% glicerină. S-au inclus, prin suspendare, următoarele antibiotice în concentrație de 1% : clorhidrat de tetraciclină (F.A.I.), cloramfenicol (Terapia), lactobionat de eritromicină (flacoane, F.A.I.) și neomicină (comprimate, U.M.B.).

Unguentele au fost preparate în mod aseptice, prin suspendarea antibioticelor în baze sterile.

Capacitatea de cedare a fost testată pe cale microbiologică prin metoda difuzimetrică pe plăci Petri, conținând mediul Sabouraud, utilizând ca microorganism test *Staphylococcus aureus*, adăugat în concentrație de $3 \cdot 10^9$ germeni/ml mediu de cultură, după tehnica descrisă anterior (12, 13).

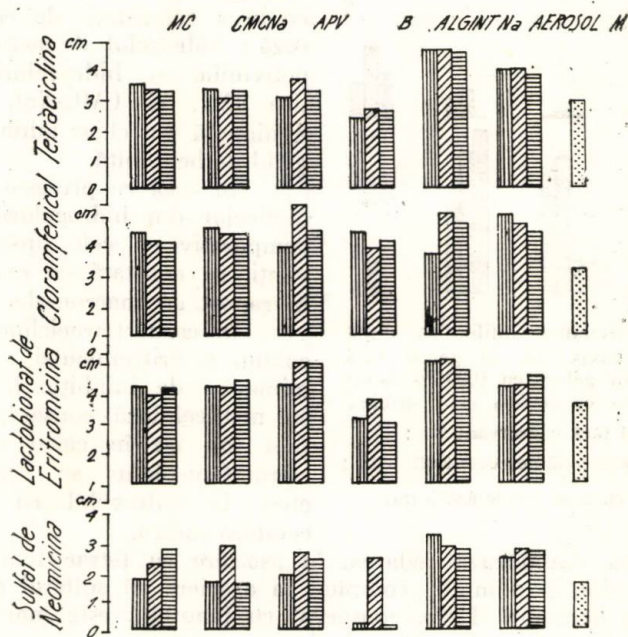


Fig. 1. — Capacitatea de cedare a antibioticelor din hidrogeluri :

MC — metilceluloză ; CMC-Na — carboximetil — celuloză sodică ; APV — alcool polivinilic ; B — Bentonită ; Alginat Na — Alginat de sodiu.

S-au urmărit capacitatea de cedare a antibioticelor din hidrogeluri fără conservanți (a) și din hidrogeluri conservate cu 0,001% borat fenilmercuric (Fluka AG), sau cu 0,05% acid sorbic (Chemapol) (c).

S-a comparat diametrul (cm) zonelor de inhibiție (media a 5 probe) produse de fiecare hidrogel, iar ca martor s-a utilizat antibioticul inclus în vaselină.

Rezultatele calculate statistic, sînt redată în tabelul I și figura 1.

Stabilitatea antibioticelor s-a cercetat prin metoda microbiologică preconizată de Farmacopeea română, ed. a VIII-a, folosind ca microorganism test: *Staphylococcus aureus* Oxford pentru tetraciclina, eritromicina și cloramfenicol și *Bacillus subtilis* nr. 2589 pentru neomicină. S-au aplicat pe mediile de cultură soluții tampon indicate de F.R. VIII, conținând antibioticele studiate în hidrogelul respectiv. Ca substanțe standard s-au utilizat antibioticele care au servit la prepararea hidrogelurilor.

Activitatea antibiotică a fost determinată numai la primele 4 hidrogeluri menționate, în lipsa și în prezența conservanților (probele a, b și c).

Rezultatele s-au exprimat în activitate antibiotică (%) după 8 luni de la preparare (fig. 2).

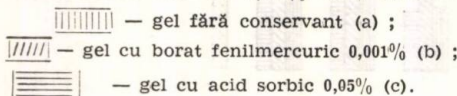
DISCUȚIA REZULTATELOR

Examinând comparativ capacitatea de cedare a antibioticelor în funcție de hidrogelul utilizat, se constată (fig. 1, tabelul I) că macromoleculele organice naturale de tipul alginatului de sodiu conferă o cedare pronunțată la majoritatea antibioticelor, exceptând cloramfenicolul. În ordinea descrescândă a capacității de cedare se situează: hidrogelul de aerosil, de alcool polivinilic și hidrogelurile semisintetice (MC și CMC-Na). Cedarea este diminuată sau chiar inhibată din hidrogelul de bentonită.

În ceea ce privește cedarea antibioticelor din hidrogelurile conservate, comparativ cu cele lipsite de conservanți, se constată că există diferențe, în raport cu macromoleculele asociate.

În cazul tetracilinei, cloramfenicolului și eritromicinei, se observă diminuarea de inhibiție la hidrogelurile cu metilceluloză conservate cu fenosept (b), iar în cazul tetracilinei și cloramfenicolului se constată același efect la hidrogelul cu carboximetilceluloză sodică.

Fig. 2. — Activitatea antibiotică după 8 luni de la preparare, în geluri fără conservanți și în geluri cu 0,001% borat fenilmercuric sau cu 0,05% acid sorbic:



Bentonita diminuează cedarea, în asociere cu tetraciclina, eritromicina și cloramfenicolul, și o inhibă complet, în asociere cu sulfatul de neomicină. Hidrogelul de bentonită 15%, conservat cu fenosept, este mai eficace datorită efectului bacteriostatic potențat de conservant.

Se mai remarcă, de asemenea, că macromoleculele sintetice, de tipul alcoolului polivinilic conferă o bună cedare la toate antibioticele, atât în prezența, cit și în absența conservanților.

Pentru aprecierea potențialului bacteriostatic al conservanților incluși în hidrogeluri (b și c) s-au determinat, la aceleași concentrații, diametrul zonelor de inhibiție ale hidrogelurilor conservate, dar fără antibiotice (tabelul II).

Dintre cei doi conservanți testați în lipsa antibioticelor, fenoseptul prezintă o activitate bacteriostatică, în timp ce acidul sorbic, recunoscut pentru

activitatea sa antifungică nu are acest efect. Totuși, în asociere cu unele macromolecule din hidrogeluri (MC și CMC-Na), efectul bacteriostatic al boratului fenilmercuric este considerabil diminuat.

Faptul că în unele asocieri, în care este prezent conservantul organo-mercurial, cedarea este mai slabă, poate presupune existența unei interacțiuni conservant-macromoleculă (MC, CMC-Na), sau conservant-antibiotic. Eisman (8) remarcă diminuarea acțiunii unor conservanți în prezența metilcelulozei.

Tabelul II

Efectul hidrogelurilor cu fenosept ($5 \cdot 10^{-6}g$) și acid sorbic ($1 \cdot 10^{-4}g$) asupra diametrului zonelor de inhibiție

Hidrogeluri	Conservant	Diametrul zonelor de inhibiție (cm)
Metilceluloză	Fenosept	2,66
	Acid sorbic	0
Carboximetilceluloză sodică	Fenosept	2,41
	Acid sorbic	0
Alcool polivinilic	Fenosept	2,65
	Acid sorbic	0
Bentonită	Fenosept	2,40
	Acid sorbic	0

Urmărind stabilitatea antibioticelor după 8 luni de la preparare se înregistrează fluctuații după cum urmează (fig. 2): tetraciclina prezintă după 8 luni de conservare o bună stabilitate în hidrogelul de metilceluloză și carboximetilceluloză cu conservant și fără conservant, în hidrogelul de alcool polivinilic neconservat și se observă o scădere pînă la 22,13% în hidrogelul cu bentonită conservat cu fenosept.

Cloramfenicolul își menține activitatea antibiotică în gelurile de metilceluloză, carboximetilceluloză sodică, alcool polivinilic, conservate și fără conservanți. Activitatea antibiotică scade pînă la 53,40% în hidrogelul de bentonită preparat cu fenosept și pînă la 78% în hidrogelul conservat cu acid sorbic.

Lactobionatul de eritromicină nu este stabil în gelurile studiate, cu excepția gelului de metilceluloză conservat cu fenosept. Hidrogelul de bentonită menține 32% din activitatea inițială în varianta (b) și 52% în varianta (c).

Sulfatul de neomicină prezintă o stabilitate bună în hidrogelul de metilceluloză neconservat (a) și hidrogelul de alcool polivinilic, atît în prezența conservanților, cît și în lipsa lor.

Degradarea este aproape totală în gelul de metilceluloză cu fenosept (b) și din hidrogelul de bentonită (a, b, c).

La concentrațiile luate în lucru la cercetarea stabilității antibioticelor (după F.R. VIII), nu se remarcă o zonă de inhibiție la soluțiile conservanților studiați.

Asocierea celor doi conservanți este eficientă sub aspectul protecției antifungice, comparativ cu probele neconservate, care au fost invadate de microorganisme la scurt timp de la preparare.

Dintre gelurile studiate, cel mai expus la contaminare vizibilă este gelul de bentonită și de alcool polivinilic, iar dintre antibiotice, eritromicina este cea mai sensibilă, necesitând conservanți în toate asocierile. Se constată o colorare în galben a gelurilor preparate cu acid sorbic (mai intensă la cloramfenicol și neomicină). Gelul cu alcool polivinilic are o tendință de întărire progresivă în timp, ceea ce reduce posibilitatea de menținere îndelungată.

CONCLUZII

1. Hidrogelurile constituie vehicule corespunzătoare pentru cedarea optimă a tetraciclinei, eritromicinei, cloramfenicolului și neomicinei.

2. Cedarea cea mai bună se constată din hidrogelul de alginat de sodiu, alcool polivinilic, aerosil, iar o cedare medie se observă din hidrogelurile cu derivați de celuloză. Bentonita diminuează cedarea.

3. Compușii organo-mercuriali de tipul boratului fenilmercuric, adăugați în scop conservant în hidrogeluri cu derivați celulozici, prezintă o cedare diminuată, comparativ cu preparatele lipsite de conservanți.

4. Tetraciclina și cloramfenicolul își păstrează activitatea antibiotică după 8 luni în hidrogeluri cu derivați de celuloză și alcool polivinilic. Nu se recomandă hidrogelul de bentonită.

5. Eritromicina este degradată în hidrogelurile studiate. În hidrogelul cu bentonită se păstrează doar 24—52% din activitate.

6. Sulfatul de neomicină se conservă bine în hidrogelul de alcool polivinilic și suferă o degradare aproape totală în gelul de bentonită.

7. Hidrogelurile cu antibiotice necesită adaosul unor conservanți (borat fenilmercuric 0,001% sau 0,05% acid sorbic) pentru prevenirea contaminării fungice.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAM L., SZANTHO EVA, DOMOKOS L. — *Farmacia (Buc.)*, 1974, 1, 19—26.
2. BALIU ȘTEFANIA, BOTEANU SILVIA, BARCARU VALENTINA — *Practica farmaceutică*, vol. II, 1969, p. 85—91.
3. BOTEANU SILVIA, ȘTEFANIA BALIU, MARIA MEDIANU — *Farmacia (Buc.)*, 1969, XVII, 2, 121.
4. BILLUPS N. F., R. W. SAGER — *Amer. J. Pharm.*, 1965, 137, 2, 37—68.
5. BINDEA ALINA CRISTINA, PAVEL E., RĂPIȚEANU M. — *Practica farmaceutică*, 1968, vol. I, p. 55—61.
6. COJOCARU D., GABRIELA PAUNESCU, FILEP E. — *Practica farmaceutică*, 1970, vol. III, p. 105—107.
7. CIUCUREANU GEORGETA, ANETA VERBUȚĂ, N. OIȚĂ, V. CRĂIȚĂ — *Farmacia (Buc.)*, 1971, XX, 2, 119—126.
8. EISMAN P. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 46, 147.
9. JOUSEF R. T. — *Scientia pharmaceutica*, 1965, 1, 1—5.
10. JOUSEF R. T., KHAMAN M. N. — *Scientia pharmaceutica*, 1964, 3, 48.
11. NEOIȚĂ STELA, EUGENIA GHERLAN — *Practica farmaceutică*, 1971, vol. III, p. 87—93.

12. POPOVICI ADRIANA, MARIA ROGOȘCA — *Rev. med.*, 1972, 4, 461.
13. POPOVICI ADRIANA, PETER M., ADAM L., PETEANU EMANUELA, ROGOȘCA MARIA — Influența hialuronidazei asupra cedării unor antibiotice din preparate dermice, Comunicare la Simpozion, 1972, Tîrgu Mureș.
14. SAVOPOL E. — *Practica farmaceutică*, 1971, vol. II, p. 85—98.
15. SAVOPOL E., BALIU ȘTEFANIA, BOTEANU SILVIA, COROI SANDA, SETLACEC EUGENIA — *Farmacia (Buc.)*, 1966, XIV, 5, 277—282.
16. VEVERA CONSTANȚA, MOLDOVEANU O., DABA P. — *Practica farmaceutică*, 1971, III, 79—82.
17. TAWASHI R., SPEISER P. — *Pharm. Acta. Helv.*, 1962, 37, 2, 88—98.
18. * * * — *Farmacopeea română*, ed. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965.
19. IONESCU STOIAN P., STĂNESCU V., SAVOPOL E. — *Formular farmaceutic*, Ed. medicală, București, 1968.

Articol intrat în redacție la : 22.V.1974.

Indicele de clasificare : 615.779.93—014.4

SUMMARY

Adriana Popovici, Maria Rogoșca, M. Péter, N. Voloc — THE INFLUENCE OF PRESERVATIVES ON THE STABILITY AND RELEASE OF ANTIBIOTICS FROM HYDROGELS

A microbiologic study was carried out on the stability and release of four antibiotics in a 1% concentration from 6 hydrogels prepared without preservatives and 6 parallel samples with 0.001% phenylmercuric borate or with 0.05% sorbic acid.

Release of the antibiotic is favoured by the presence in the hydrogels of 5% sodium alginate, 10% aerosyl, 30% polyvinyl alcohol, sodic carboxymethylcellulose and 5% methylcellulose. Bentonite inhibits the release and stability of all the antibiotics studied. MC and CMC-Na hydrogels with organomercurial preservatives diminish the release of antibiotics as compared to the gels without preservatives which are altered however in time. A slight decrease in the antibiotic activity of tetracyclin and erythromycin from the hydrogel with sodic carboxymethylcellulose, of neomycin from the hydrogel with polyvinyl alcohol and with methylcellulose and of chloramphenicol from hydrogel with methylcellulose, was observed.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, Мария Рогошка, М. Петер, Н. Волок — ВЛИЯНИЕ КОНСЕРВАНТОВ НА СТАБИЛЬНОСТЬ И ПОТЕРЮ АНТИБИОТИКОВ ИЗ ВОДНЫХ ГЕЛЕЙ

При помощи микробиологического метода авторы исследовали стабильность и способность утраты 4 антибиотиков в 1% концентрации 6 гидрогелей, приготовленных без консервантов параллельно с пробой, содержащей в качестве консерванта 0,001% фенолмеркурного бората или 0,05% сорбиновой кислоты.

Утрате благоприятствуют гидрогели, содержащие 5%-й алгинат натрия, 10%-й аэросил, 30%-й поливиниловый спирт, натриевую карбоксиметилцеллюлозу и 5% метилцеллюлозу. Бетонит тормозит утрату и стабильность всех исследованных антибиотиков. Гидрогели МС и СМС-натрий содержащие органические ртутные консерванты уменьшают утрату по сравнению с неконсервирующими гелями, но со временем превосходят разрушения.

Наименьшие утраты с точки зрения антибиотической деятельности отмечаются в гидрогелях содержащих карбоксил метилцеллюлозу натрия в отношении тетрациклина и эритромицина, из гидрогеля, содержащего поливиниловый спирт и метилцеллюлозу в отношении неомицина и из гидрогель содержащего метилцеллюлозу — в отношении хлорамфеникола.

Cercetări privind stabilitatea și conservarea soluțiilor injectabile de vitamina B₂ (riboflavina)

D. Monciu, M. Boteanu

Disciplina de tehnică farmaceutică (Perfecționare și specializare), Facultatea de farmacie, I.M.F., București

REZUMAT

În studiul efectuat s-a urmărit stabilitatea soluțiilor injectabile de riboflavină, prin conservarea lor în 6 depozite de stocare cu condiții microclimatice nedirijate. Conservarea fiolelor de vitamina B₂ a fost urmărită timp de 2 ani, prin determinări periodice în ceea ce privește aspectul, culoarea, pH-ul și concentrația în substanță activă. Din rezultatele obținute se constată că fiolele de vitamina B₂ nu pot fi conservate la temperaturi sub -17°, deoarece depun un precipitat de acid salicilic, iar pH-ul prezintă o ușoară creștere. Precipitatul format se redizolvă prin încălzire la aproximativ -60°. Culoarea și conținutul în vitamina B₂ nu sunt influențate de condițiile de depozitare.

Riboflavinum

Vitamina B₂ sau riboflavina (lactoflavina) este un produs eterociclic, care face parte din complexul vitaminelor B, cu roluri metabolice multiple. Ea a fost identificată în celulele tuturor plantelor și animalelor, în cantități extrem de mici. Concentrații mai mari se găsesc în drojdia de bere, ficat, rinichi, ouă, lapte, semințe încolțite și vegetale verzi.

Carența în vitamina B₂ produce leziuni ale pielii, ochilor și nervilor, oprirea creșterii la animalele tinere. Când lipsa este prelungită, ea poate provoca chiar moartea.

Vitamina B₂ în combinație cu acidul ortofosforic și o proteină formează fermentul galben „Warburg“, care funcționează în oxidoreducerile celulare, unde participă în special la metabolismul glucidelor (1).

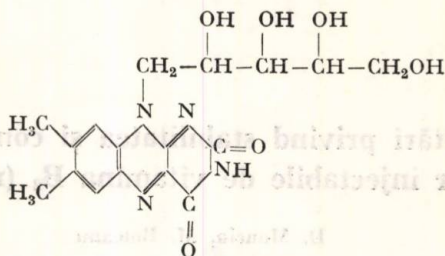
Produsul este fabricat la noi în țară de U.M.B. conform N.I.I. 400—68, în fiole brune de 1 și 2 ml, conținând o soluție apoasă de riboflavină 0,5‰.

Condițiile tehnice prevăzute de norma internă sînt: aspect = lichid limpede; culoare = galben-portocalie; pH = cuprins între 4,0 și 5,5; conținutul în riboflavină g‰ ml cuprins între 0,45 și 0,55.

Compoziția produsului, conform normei interne, este următoarea: riboflavină 5,0 g (conform prevederilor Farmacopeei Române ed. a VIII-a), acid salicilic 3,5 g (conform prevederilor Farmacopeei Române ed. a VIII-a),

fosfat monosodic p.a. 4,5 g (conform N.I. 3 024/1965), salicilat de sodiu 76,0 g (conform prevederilor Farmacopeei Române ed. a VIII-a), apă distilată pînă la 1 000 ml.

Structura chimică a fost stabilită pe baza unor reacții de degradare și prin sinteze și este :

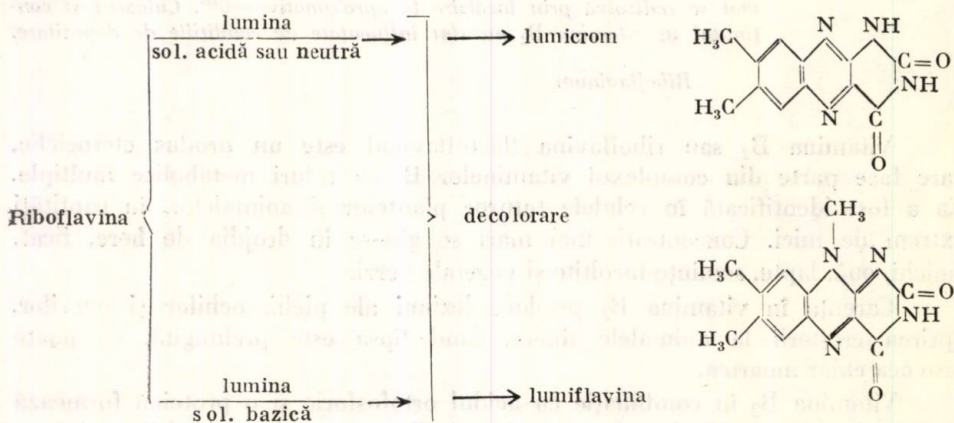


6,7-dimetil-9 (D-1'-ribitol) izoaloxazină.

Numeroasele sale grupe cromofore conferă substanței o culoare galben-portocalie iar soluția prezintă o fluorescență galbenă-verzuie (2).

Culoarea și fluorescența scad sub acțiunea substanțelor reducătoare, riboflavina trecînd în leucoderivatul incolor. Culoarea revine prin adăugarea de oxidanți (chiar oxigenul din aer).

La lumină, soluția apoasă se decolorează repede, rezultînd, în funcție de pH-ul mediului, doi produși înrudiți și anume (2) :



Fotoliza riboflavinei a fost studiată de numeroși cercetători.

Prin fotoliză anaerobă în oxid de deuteriu s-a obținut deuterioriboflavina în formă cristalină. Aceasta a fost hidrolizată de alcali, la întuneric, în lumiflavina și o flavină necunoscută (2). În soluție tamponată cu borax și hidroxid de sodiu, la pH 9,28 și în prezența aerului, fotoliza produce lumicrom printr-o reacție de ordinul pseudo unu (4).

Prin iradierea cu o lampă cu arc de mercur, în absența aerului s-a obținut un mol de hidroxibenzaldehidă pentru fiecare mol de riboflavina redus (5). Studiile spectrofotometrice și polarografice ale soluțiilor fotolizate arată că produșii de descompunere sînt aloxazină și o aldehydă, presupusă acetaldehydă.

Tot pe cale spectroscopică s-a găsit o semiquinonă, ca un intermediar semistabil în procesul de fotoliză anaerobă a riboflavinei (6).

Determinările microbiologice și cromatografia în strat subțire au arătat că se formează un amestec de flavine, printre care riboflavina nemodificată, lumiflavină, lumicrom și doi compuși noi dintre care unul a fost identificat ca fiind 6,7-dimetil-9-formilmetilsoaloxazină (7).

În prezența macromoleculelor, fotoreactivitatea riboflavinei în soluție apoasă crește (8). În solvenți organici, fotoliza se produce în același mod ca și în apă. În prezența unor aminoacizi se relevă prezența produșilor care pot fi reduși de electrodul de mercur.

pH-ul mediului are un rol fundamental asupra stabilității. Cea mai bună conservare are loc tamponind la pH 5 (9). Alți autori recomandă pH-ul 6,2 (10).

Rezistența riboflavinei la căldură în soluție acidă este foarte mare. Astfel la pH 1,4 nu este practic descompusă la 120° timp de 5 ore, în timp ce în soluție alcalină pierde o bună parte din activitate (2).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Determinarea cantitativă a riboflavinei s-a făcut după Farmacopeea Română ed. a VIII-a, suplimentul I 1968 (11) citindu-se extincția la spectrofotometru la lungimea de undă de 450 μm în cuve de cuarț de 1 cm față de apă :

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 450 \mu\text{m} = 316$$

pH-ul s-a determinat potențimetric.

Comportarea la temperaturi scăzute și variabile s-a urmărit pe de o parte la temperaturi experimentale de -5 , -15 și -20° iar, pe de altă

Tabelul I

Comportarea la temperaturi scăzute. Solubilitatea în apă la temperatura de 0° a ingredientelor

Ingredientul	Solubilitatea g/100 ml soluție	Metoda de stabilire	Observații
Riboflavină	0,006—0,03 în funcție de structura cristalină	Din bibliografie	În prezența celorlalte ingrediente solubilitatea crește considerabil
Acid salicilic	0,08	„ „	idem
Fosfat monosodic	36,1	„ „	
Salicilat de sodiu	26,0	„ „	

Temperatura de congelare a soluției :

Riboflavină	0,50 g	$\Delta t = 0,025^\circ$
Acid salicilic	0,35 g	$\Delta t = 0,051^\circ$
Fosfat monosodic	0,45 g	$\Delta t = 0,101^\circ$
Salicilat de sodiu	7,60 g	$\Delta t = 1,562^\circ$
Apă distilată	100 ml	$\Delta t = 0,000$
Total		$\Delta t = 1,739^\circ$

parte, prin conservare timp de aproximativ 2 ani în 6 depozite de stocare cu condiții climatice nedirijate, urmărindu-se periodic : aspectul, culoarea, pH-ul și concentrația în riboflavină.

IDENTIFICAREA PRECIPITATULUI

Pornind de la ideea că la temperatură scăzută nu pot apărea reacții chimice între componenți care nu au loc la temperatură ambiantă, am presupus că precipitarea se datorește unor fenomene fizice.

Tabelul 11

Comportarea soluției la refrigerare

Comportarea	-5°		-15°		-20°		Observații
	1 × 24 ore	3 × 24 ore	1 × 24 ore	3 × 24 ore	1 × 24 ore	3 × 24 ore	
Pe timpul refrigerării							
Îngheață parțial				+			
Îngheață total					+	+	
Fiole sparte							
După revenire la t° ambiantă							
Soluția limpede	+	+	+	+			
Precipitat insolubil					+	+	
Modificări de culoare							
Modificări de pH					+	+	ușor crescut

Pentru identificare, o cantitate mică de precipitat a fost izolată și s-au constatat următoarele :

- solubilitatea în apă : la rece greu solubil ; la cald puțin solubil ;
- culoarea : albă ;
- forma cristalină : aciculară ;
- punctul de topire : circa 160°.

În precipitat s-a identificat acidul salicilic, identificare care se confirmă și din analiza curbelor de solubilitate din graficul din figura 1, de unde reiesc că dintre substanțele incolore existente în soluție, acidul salicilic este cel mai greu solubil și la temperaturi mai mici de 35° concentrația sa depășește solubilitatea, dar se menține totuși în soluție datorită celorlalte componente în care formează sistemul tampon. Când temperatura soluției scade, salicilatul de sodiu și fosfatul monosodic nu precipită, deoarece concentrațiile lor sînt mai mici decît concentrația la eutectic. În momentul cînd soluția începe să înghețe, raportul dintre componente se modifică și acidul salicilic precipită.

Pentru verificarea acestei ipoteze, o soluție care formează un precipitat prin înghețare a fost încălzită la 60°, cînd s-a constatat dizolvarea

precipitatului care nu s-a mai format nici după revenirea la temperatura ambiantă.

Controlul stabilității la depozitarea în condiții microclimatice nedirijate este redat în tabelul III.

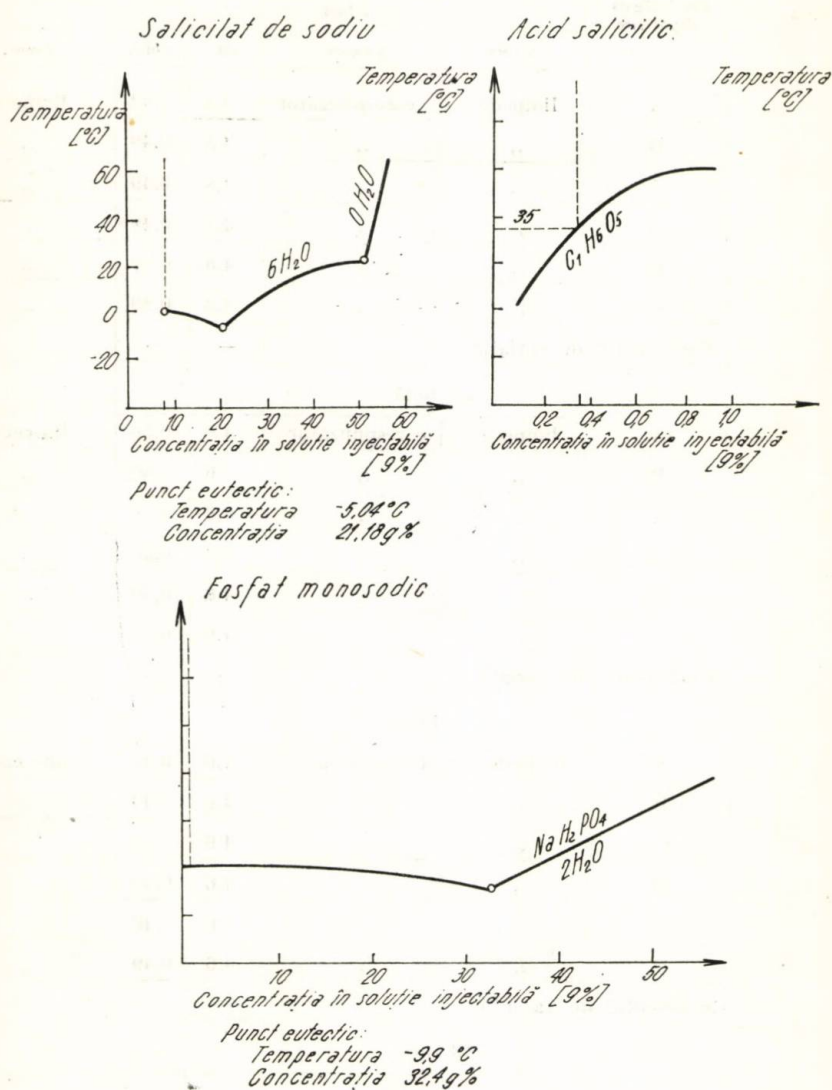


Fig. 1

CONCLUZII

1. Fiolele de vitamina B₂ conservate în depozite cu o temperatură mai scăzută de -17° precipită acidul salicilic, iar pH-ul este mai scăzut. Precipitatul format se redizolvă prin încălzire, la aproximativ 60°.

2. Culoarea și conținutul în riboflavină nu sînt influențate de condițiile de depozitare.

Controlul stabilității la depozitare

Vitamina

Seria	Condițiile de depozitare	REZULTATUL CONTROALELOR PERIODICE				
		3 luni				Aspect
		Aspect	Culoare	pH	Conc.	
05.70 548	A	limpede	corespunzător	4,8	0,49	limpede
	B	„	„	4,8	0,49	„
	C	„	„	4,8	0,49	„
	D	„	„	4,8	0,49	„
	E	„	„	4,8	0,49	„
	F	„	„	4,8	0,49	„
	Coeficientul de variație			—	—	
07.70 812	1 lună					
	A	limpede	corespunzător	4,6	0,50	limpede
	B	„	„	4,6	0,50	„
	C	„	„	4,6	0,50	„
	D	„	„	4,6	0,50	„
	E	„	„	4,6	0,50	„
	F	„	„	4,6	0,50	„
	Coeficientul de variație			—	—	
07.70 818	1 lună					
	A	limpede	corespunzător	4,6	0,49	limpede
	B	„	„	4,6	0,49	„
	C	„	„	4,6	0,49	„
	D	„	„	4,6	0,49	„
	E	„	„	4,6	0,49	„
	F	„	„	4,6	0,49	„
	Coeficientul de variație			—	—	
07.69 0505	13 luni					
	A	limpede	corespunzător	4,9	0,48	limpede
	B	„	„	4,9	0,48	„
	C	„	„	4,9	0,48	„
	D	„	„	4,9	0,48	„
	E	„	„	4,9	0,48	„
	F	„	„	4,9	0,48	„
	Coeficientul de variație			—	—	

Tabelul III

în condiții microclimatice nedirijate

B ₂ 0,5%						
de la preparare la :						
13 luni			29 de luni			
Culoare	pH	Conc.	Aspect	Culoare	pH	Conc.
corespunzător	4,8	0,47	limpede	corespunzător	4,9	0,47
„	4,9	0,47	„	„	4,9	0,46
„	4,9	0,46	precipitat	„	5,2	0,46
„	4,8	0,47	limpede	„	4,8	0,47
„	4,8	0,48	„	„	4,8	0,46
„	4,8	0,47	precipitat	„	5,4	0,45
	1,075	1,34			4,9	1,69
11 luni			27 de luni			
corespunzător	4,6	0,48	limpede	corespunzător	4,7	0,46
„	4,6	0,47	„	„	4,6	0,46
„	4,5	0,48	precipitat	„	5,1	0,45
„	4,6	0,47	limpede	„	4,7	0,44
„	4,6	0,47	„	„	4,7	0,46
„	4,6	0,49	precipitat	„	5,2	0,47
	0	1,71			5,27	2,27
11 luni			27 de luni			
corespunzător	4,6	0,46	limpede	corespunzător	4,7	0,46
„	4,7	0,48	„	„	4,7	0,46
„	4,6	0,48	precipitat	„	5,2	0,47
„	4,5	0,47	limpede	„	4,6	0,45
„	4,6	0,47	„	„	4,6	0,48
„	4,6	0,48	precipitat	„	5,2	0,46
	1,37	1,73			6,05	2,19
23 de luni			39 de luni			
corespunzător	4,9	0,47	limpede	corespunzător	4,9	0,47
„	4,9	0,47	„	„	4,8	0,47
„	4,9	0,48	precipitat	„	5,4	0,47
„	4,8	0,48	limpede	„	4,9	0,45
„	4,9	0,47	„	„	4,9	0,45
„	4,8	0,48	precipitat	„	5,3	0,44
	1,07	1,155			4,96	2,92

BIBLIOGRAFIE

1. RIŞAVI I., IONESCU I. — Chimie, Ed. tehnică, Bucureşti, 1974, p. 708.
2. NENIŢESCU C. D. — Chimie organică, Ed. didactică şi pedagogică, vol. II, ed. a VI-a, Bucureşti, 1968.
3. MOTOME TERAŌ — Studies on the photolysis riboflavine, *Tohoku Igaku Zasshi*, 1959, 59, 441—452; C.A. 1963, 58, 4 641 a.
4. GOMEZ S. Y., SALMERON P., HURTADO J. G. — Study of reversible and irreversible processes with a dipping mercury electrode, *Anales real. espan. fis. y quim (Madrid)*, 1957, 53 B 597—606; C.A., 1960, 54, 5 294 a.
5. ENNS K., BURGESS W. J. — Photochemical splitting of water by riboflavine, *J. Amer. chem. Soc.*, 1965, 87, 8, 1 822—1 823; C.A., 1965, 63, 2 553 c.
6. HOLMSTROM BERTIL — A metastable intermediate in the anaerobic photolysis of riboflavine, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1962, 21, 869—872; C.A. 1963, 58, 9 362 f.
7. SMITH E., METZLER D. E. — The photochemical degradation of riboflavine, *J. Amer. chem. Soc.*, 1963, 85, 20, 3 285—3 288; C.A. 1963, 59, 14 229 g.
8. KOSTENBANDEN H. B., PATRICK P., DE LUCA — Enhanced photoreactivity of riboflavine in aqueous solutions in the presence of macromolecules, *Nature*, 1963, 199, 4 897, 999—1 000; C.A. 1963, 59, 14 233 d.
9. MORAN G. R. I. — Stability of riboflavine in solution, *Anales Fac. Quim. Farm. Univ. Chile*, 1963, 15, 112—117; C.A. 1965, 62, 14 426 f.
10. WILLI A. V. — Reaktionskinetische Untersuchung der Haltbarkeit von Novesin und Procain, *Pharm. Acta Helv.*, 1958, 33, 635.
11. * * * — Farmacopeea Română, ed. a VIII-a, suplimentul I, 1968, p. 74.

Articol intrat în redacţie la : 16.VI.1976.

Indicele de clasificare : 612.392.01. B₂

SUMMARY

D. Monciu, M. Boteanu — STUDY OF THE STABILITY AND CONSERVATION OF INJECTABLE VITAMIN B₂ SOLUTIONS (RIBOFLAVIN)

The stability of injectable Riboflavin solutions was studied by storing them in 5 different stocks under non-controlled microclimatic conditions. Conservation of the vitamin B₂ vials was followed up for 2 years, determining periodically their aspect, colour, pH and concentration of the active substance. Vitamin B₂ vials cannot be stored at temperatures below -17° because a salicylic acid precipitate forms and the pH shows a slight increase. The precipitate formed redissolves by heating at approximately -60°. The colour and vitamin B₂ content are not influenced by storage conditions.

РЕЗЮМЕ

Д. Мончу М. Ботяну — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ СТАБИЛЬНОСТИ И КОНСЕРВИРОВАНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ ВИТАМИНА В₂ („РИБОФЛАВИН”)

Целью осуществленных авторами исследований было определение стабильности вводимых растворов Рибофлавина — с точки зрения их стабильности в 5 складах с различными, совершенно случайными условиями микроклимата. Стабильность ампул содержащих витамин В₂ проверялось в течение 2 лет путем периодических определений: аспект перемена окраски, рН и содержание действующего начала. Из полученных результатов следует, что содержащие витамин В₂ ампулы не могут храниться при температуре меньшей чем -17°С, так как происходит осаждение салициловой кислоты с некоторым повышением рН. Образовавшийся осадок вновь растворяется путем нагревания приблизительно до 60°. На цвет ампулы и содержащегося в ней витамина В₂ условия хранения не оказывают влияния.

Identificarea, dozarea și obținerea derivaților antracenici din partea subterană a speciei

Sophora prodani Anders

Nadejda Pâslărașu, Ecaterina Feodorov-Rinciog

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Importanța terapeutică atribuită în ultimii ani unor constituenți chimici activi citostatic, izolați din diferite specii de *Sophora*, impun autorilor aprofundarea studiului privind compoziția chimică a speciei *Sophora prodani* Anders. Prin metode chimice și fizico-chimice s-au identificat în organele subterane derivați antracenici sub formă oxidată și redusă. Examenul histochimic a condus la localizarea derivaților antracenici în zona periciclică a organelor subterane. Studiul cromatografic a condus la separarea și identificarea a trei derivați antracenici sub formă agliconică. Prin dozări fotolorimetrice s-a obținut 1,1139 g⁰/₀ și 1,1200 g⁰/₀, în funcție de aparatura folosită. Totodată s-a izolat și s-a caracterizat fizico-chimic aloe-emodolul cu punct de topire = 223—226°C (Mikrohetztisch).

Importanța terapeutică atribuită în ultimii ani unor constituenți chimici izolați din diferite specii de *Sophora*, activi asupra sargomului 180, cât și asupra tumorilor ascite Ehrlich, atât *in vivo*, cât și *in vitro* (1), au impus aprofundarea studiului privind compoziția chimică a speciei *Sophora prodani* Anders.

Studiul derivaților antracenici a mai fost orientat de datele din literatura de specialitate consultată, referitoare la prezența acestor compuși în unele specii, aparținând familiei *Leguminosae* (2, 3), de cercetările care au condus la izolarea unor derivați benzo- α - și benzo- γ -pironitici, constituenți care, în contextul biogenetic, prezintă puncte nodale comune cu ale derivaților antracenici (4, 5) și de faptul că frunzele și rădăcinile speciei *Sophora tinctoris* L. se foloseau în trecut în unele țări pentru acțiunea lor purgativă (6).

PARTEA EXPERIMENTALA

1. Identificarea derivaților antracenici în organele subterane ale speciei *Sophora prodani* Anders s-a realizat prin reacția Bornträger (7) și prin efectuarea acesteia pe microsublimat (8). Formele reduse s-au decelat prin reacția Schouteten (9).

2. Localizarea derivaților antracenici identificați s-a realizat pe organe subterane proaspete, recoltate înainte de înflorire și în timpul fructificării, din Grădina Botanică a Universității, București și pe rădăcinile obținute prin germinarea semințelor culese din poiana „Chiurum Tarla”, pădurea Babadag, în anul 1972.

Secțiunile transversale efectuate pe organele subterane proaspete au fost montate în 1—2 picături soluție NaCl 5%, la care s-au adăugat ulterior 1—2 picături de amoniac (R).

Alte probe au fost examinate direct în soluție de KOH 5% (4, 10) sau în 2—4 picături de glicerină, căreia i s-a adăugat o picătură soluție KOH 10% (R).

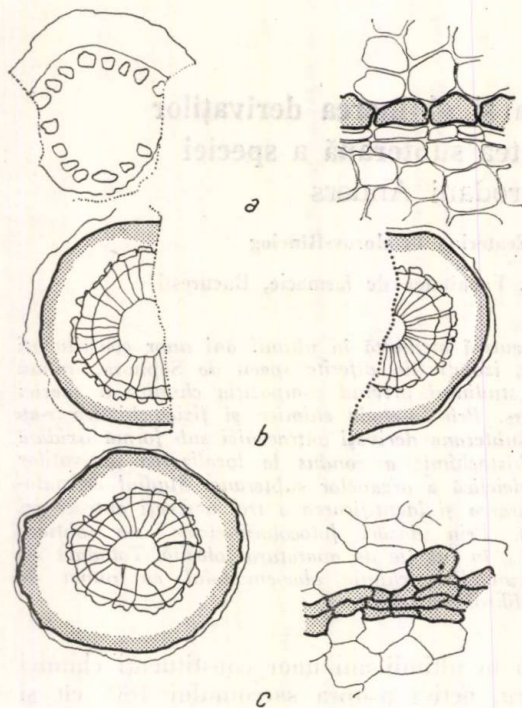


Fig. 1

După cum se remarcă și din studiul histochimic prezentat în fig. 1, derivații antracenici din organele subterane ale plantei *Sophora prodani* Anders sînt localizați numai în zona periciclică, care în regiunea formării mugurilor (a, b) se îndepărtează din ce în ce mai mult de epidermă, orientîndu-se către cilindrul central și reducîndu-se la un singur rînd de celule mari.

Separarea și identificarea cromatografică a derivaților antracenici s-a realizat prin cromatografie ascendentă, utilizînd ca fază staționară hîrtie Whatmann 4 (40/21 cm) sau plăci cu silicagel G. Merck (18/4 cm), iar ca fază mobilă sistemele de solvenți: acetat de etil-metanol-apă (100 : 17 : 13 v/v) (8), în cazul cromatografiei pe hîrtie și eter acetic-N-propanol-apă (40 : 40 : 30 v/v) (11), în cazul cromatografiei în strat subțire.

Cromatogramele examinate mai întîi la U.V. s-au revelat cu KOH soluție etanolică (R) (8).

Soluțiile extractive de analizat au fost preparate după diferite tehnici, care să permită separarea și identificarea cromatografică a derivaților antracenici sub formă de agliconi liberi (a), heterozide (b), forme oxidate (c) și agliconi ai formelor heterozidice (d).

TEHNICA DE LUCRU

a) 0,20 g organ subteran pulverizat s-au epuizat cu eter etilic pînă cînd reacția Brontrăger a fost negativă. După îndepărtarea eterului etilic din soluția extractivă, reziduul obținut s-a reluat cu 2 ml alcool metilic.

b) 0,20 g material vegetal pulverizat s-a tratat cu 2 ml metanol și s-a încălzit la fierbere 2—3 minute, după care s-a răcit și s-a filtrat. Soluția extractivă obținută s-a completat apoi cu încă 6 ml metanol (8).

c) 0,10 g material vegetal pulverizat s-a refluxat 1/2 oră cu 2 ml HCl 6 N, 1 ml FeCl₃ 25% (R) și 5 ml metanol. Amestecului i s-au adăugat

5 ml apă distilată și s-a filtrat după răcire, iar soluția obținută s-a extras în pilnia de separare cu 10 ml benzen, care s-a îndepărtat apoi prin menținere pe baia de apă în fierbere, iar reziduul obținut s-a dizolvat în 0,5 ml benzen (8).

d) 0,20 g produs epuizat de antrachinone libere s-a tratat cu 2 ml acid acetic glacial și s-a refluxat pe baia de apă timp de 30 de minute. Filtratul obținut s-a extras după răcire de 3 ori cu câte 5 ml eter etilic. Soluțiile eterice reunite, spălate cu apă pînă cînd nu au mai prezentat reacție acidă, s-au filtrat pe Na_2SO_4 sicc. După îndepărtarea eterului etilic, reziduul s-a reluat apoi cu 2 ml metanol.

Ca substanță de referință am folosit soluție metanolică de emodol 0,01% și soluție extractivă metanolică 10% din *Folium Sennae*.

După un interval de 8 ore, dezvoltarea fiind terminată, cromatogramele au fost uscate la temperatura camerei, examinate la U.V. și apoi redate cu reactivul specific menționat mai sus.

Tabelul I

a		b		c		d		<i>Folium Sennae</i>	
Fluorescența	Rf	Fluorescența	Rf	Fluorescența	Rf	Fluorescența	Rf	Fluorescența	Rf
Verde	0,13	Verde	0,13						
Galben-verzuie	0,21	Galben-verzuie	0,21	Galben-verzuie	0,22				
Galben-verzuie	0,39	Galben-verzuie	0,39						
				Galben-verzuie	0,41			Roșie	0,41
		Portocalie	0,56						
				Galben-verzuie	0,59				
								Galben-verzuie	0,60
Albastră	0,63	Albastră	0,63						
Galben-verzuie	0,72	Galben-verzuie	0,72					Galben-verzuie	0,72
								Galben-verzuie	0,76
Verde	0,82	Verde	0,82						
Cafenie	0,84	Cafenie	0,84	Cafenie	0,84	Cafenie	0,84	Cafenie	0,84
Albastră	0,88	Albastră	0,88	Albastră	0,88	Albastră	0,88		

Pe cromatogramele examinate la U.V. s-au putut evidenția mai multe spoturi a căror fluorescență și Rf sînt prezentate în tabelul I.

După relevarea cu KOH soluție etanolică (R), spoturile menționate în tabelul II s-au colorat în roșu - portocaliu și roșu - violaceu.

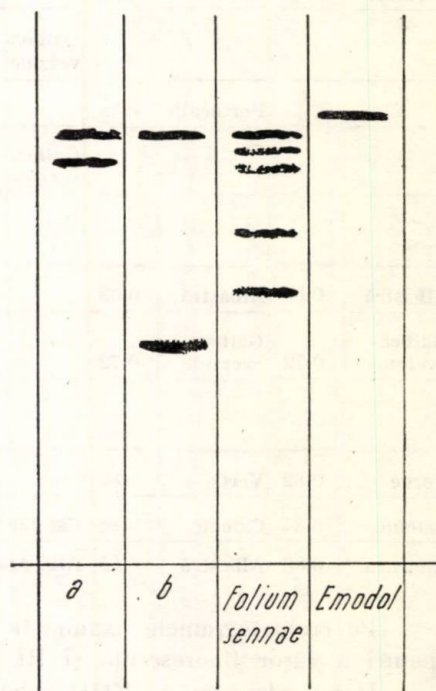
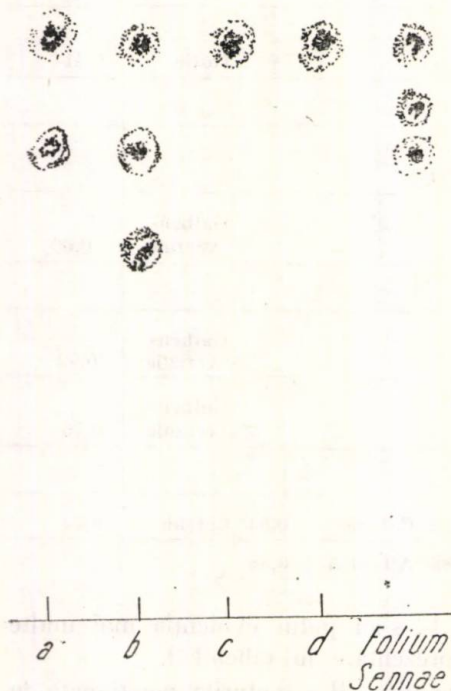
Tabelul II

a		b		c		d		Folium Sennae	
Culoare	Rf	Culoare	Rf	Culoare	Rf	Culoare	Rf	Culoare	Rf
		Roșie-portocalie	0,56						
Roșie-portocalie	0,72	Roșie-portocalie	0,72					Roșie-violette	0,72
								Portocalie	0,76
Roșie-portocalie	0,84	Roșie-portocalie	0,84	Roșie-portocalie	0,84	Roșie-portocalie	0,84	Roșie-portocalie	0,84

Cromatografia în strat subțire s-a realizat după următoarea tehnică de lucru :

Pe plăci de silicagel G. Merck (18/4 cm) s-a fixat linia de start la o distanță de 1,5 cm de marginea inferioară, aducându-se câte 10 μ l din soluțiile de analizat și din soluțiile de referință, sub formă de benzi (15/3,5 mm).

Plăcile s-au menținut mai întâi timp de 20 de minute în atmosferă de solvenți, interval după care s-au supus dezvoltării. După uscarea la temperatura camerei, plăcile s-au pulverizat cu HNO_3 25%, menținându-se la etuvă (120°C) timp de 10 minute, iar după răcire s-au relevat cu NaOH 5% în metanol 50° (fig. 3 și tabelul III) (11).



Tabelul III

a		b		Fol. Sennae		emodol	
Culoare	Rf	Culoare	Rf	Culoare	Rf	Culoare	Rf
		Galben-portocalie	0,48				
				Roşie-violacee	0,57		
Roşie-portocalie	0,75						
				Roşie-violacee	0,66		
				Roşie-violacee	0,81		
				Roşie-violacee	0,84		
Roşie-brună	0,87	Roşie-brună	0,87	Roşie-brună	0,87		
						Roşie-violacee	0,88

Din studiul cromatografic detaliat întreprins reiese că în organele subterane ale speciei *Sophora prodani* Anders există 3 derivați antracenici, doi agliconi liberi ($R_f = 0,84 : 0,72$ sau $0,87 : 0,75$) și un heterozid ($R_f = 0,56 : 0,48$).

Existența a 2 agliconi liberi este posibilă dacă ne gândim la procesul biogenetic al derivaților antracenici. Faptul că numai agliconul care se leagă heterozidic ($R_f = 0,84 : 0,87$) este oxidat (c), creează premisa că celălalt aglicon liber ar putea fi o formă redusă a acestuia, antronică sau antranolică, care se oxidează pe parcurs și se leagă heterozidic. Această ipoteză este confirmată pe de o parte de reacția Schouteten pozitivă, iar pe de altă parte de existența formelor reduse în alte specii aparținând familiei *Leguminosae* (3).

Comparând fluorescențele, R_f -urile și tentele de culoare roșie obținute în urma relevării, putem afirma că în organele subterane ale speciei studiate nu există emodol, în schimb însă există un aglicon oxidat, care prezintă același R_f ($0,84 : 0,87$) și culoare (roșie-brună) ca unul din derivații antracenici separați din soluția extractivă obținută din produsul „*Folium Sennae*” (tabelele I—III și fig. 2 și 3).

Determinarea cantitativă a derivaților antracenici s-a realizat prin procedeul Auterhoff (12), al cărui principiu se bazează pe efectul cromatic al reacției Bronträger, permițând dozarea concomitentă atât a formelor oxidate, cât și a formelor reduse.

Determinările s-au efectuat pe organele subterane ale plantei luată în studiu, recoltată în stadiul de fructificare din pădurea Babadag, județul Tulcea, în anul 1971 și 1972, după tehnica prevăzută de F. R. VIII, pe care am adaptat-o și la Spekol C. Zeiss, D.D.R.

Rădăcinile au fost uscate, pulverizate și trecute prin sita V.

Absorbția s-a determinat atât la fotocolorimetrul Pulfrich, la o lungime de undă de 530 nm în cuve de 0,5 cm, filtrul S₅₃, cât și la Spekol C. Zeiss, Jena, D.D.R. la o lungime de undă de 510 nm în cuve de 1 cm.

În ambele cazuri s-a folosit drept lichid de compensație apa, iar cantitatea de derivați antrachinonici s-a calculat în funcție de absorbția unei solu-

și de CoCl_2 1% (R), atunci când citirile s-au făcut la fotocolorimetrul Pulfrich și 0,5%, atunci când citirile s-au efectuat la Spekol C. Zeiss, Jena, D.D.R.

F. R. VIII consideră în mod convențional absorbanta unei soluții de clorură de cobalt 1% egală cu aceea dată de 0,36 mg de 1,8 dihidroxi-antrachinonă.

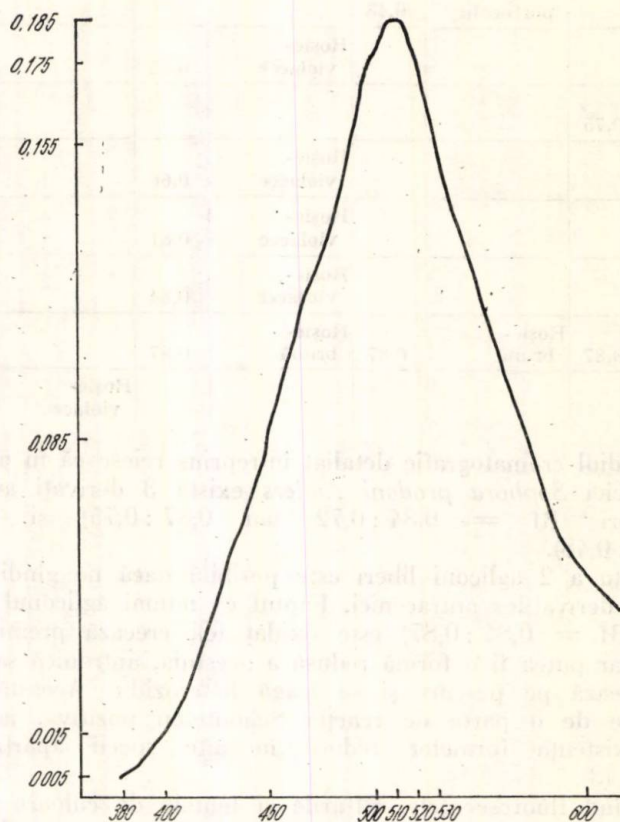


Fig. 4

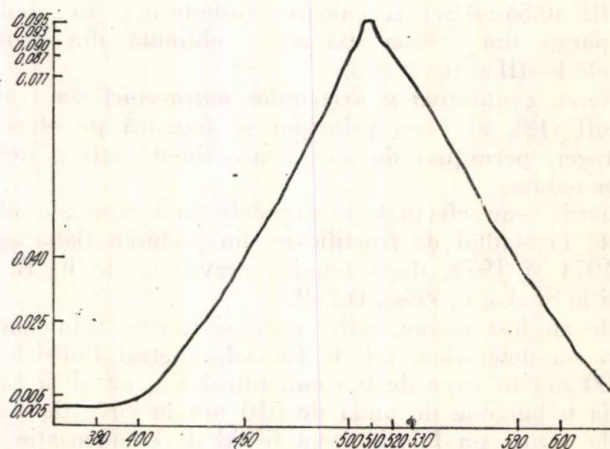


Fig. 5

Adaptarea metodei fotolorimetrice prevăzută de F. R. VIII la Spekol C. Zeiss, Jena, D.D.R. a necesitat, în primul rând, *determinarea absorbției în funcție de lungimea de undă*. În acest scop am determinat mai întâi spectrul de absorbantă în vizibil al unei soluții de CoCl_2 1% (R) (fig. 4).

Din examinarea spectrului s-a remarcat că maximele prezintă un interval mare de valori (507—515 nm). Pornind de la această observație am încercat să determinăm spectrul de absorbantă în vizibil pentru diluții mai mari de CoCl_2 , diluții care să permită obținerea unor maxime cu aceleași valori pe un interval mai mic.

Rezultatele optime le-am obținut în cazul unei soluții de CoCl_2 de 0,5% (fig. 5), când maximele au fost cuprinse între 509—511 nm.

Având în vedere datele obținute am considerat că putem efectua citirile probelor de analizat la Spekol C. Zeiss, Jena, D.D.R., $\lambda = 510$ nm, față de 530 nm cit prevăd F. R. VIII pentru fotolorimetrul Pulfrich, iar calculul l-am efectuat orientându-ne după F. R. VIII, respectiv am considerat absorbanta unei soluții 0,5% de CoCl_2 egală cu aceea dată de 0,18 mg 1,8 dihidroxi-antrachinonă.

Absorbantele și concentrațiile în derivați antrachinonici sînt menționate în tabelul IV și reprezintă media a 6 determinări efectuate cu material vegetal provenit din vegetația pe timp de 2 ani.

Tabelul IV

Fotolorimetrul Pulfrich	Soluția etalon CoCl_2 1 %	absorbantă	0,02 nm
		concentrație	0,36 mg
	Soluția de analizat	absorbantă	0,063 nm
		concentrație	1,134 mg 1,1139 g %
Spekol C. Zeiss, Jena, D.D.R.	Soluție etalon CoCl_2 0,5 %	absorbantă	0,095 nm
		concentrație	0,18 mg
	Soluție de analizat	absorbantă	0,620 nm
		concentrație	1,185 — 1,120 g %

Din examinarea tabelului cu rezultatele determinărilor cantitative reiese că metoda adaptată de noi la Spekol C. Zeiss, Jena, D.D.R. este mai sensibilă, permițînd să se facă citirile în comparație cu o soluție de două ori mai diluată de CoCl_2 .

Deși apropiate, rezultatele depășind ordinul mcg, considerăm necesar să se efectueze în aceste condiții de lucru și curba de etalonare a 1,8 dihidroxi-antrachinonă.

*Izolarea și caracterizarea fizico-chimică a aloe-emodolului din organele subterane ale speciei *Sophora prodani* Anders, recoltată în anul 1968, uscată la 45°C și pulverizată (IV), s-a realizat după următoarea tehnică de lucru :*

110 g organ subteran degresat cu eter de petrol într-un aparat de tip Soxhlet, s-au epuizat cu eter etilic, obținîndu-se o soluție extractivă eterică de culoare galben-portocalie.

Din soluția extractivă eterică s-a îndepărtat eterul etilic prin distilare, iar reziduul obținut s-a reluat cu metanol. Prin purificări repetate din eter etilic și metanol, s-a obținut un precipitat microcristalin de culoare portocalie, care, supus analizei cromatografice (11), a condus la separarea unui singur spot $R_f = 0,87$, comun cu al unuia din spoturile separate din soluția de referință (*Folium Sennae*).

Dintr-un amestec de benzen-acetonă (1 : 1) am obținut microcristale aciculare de culoare galben-portocalie (reacția Bornträger pozitivă) cu p.t. = 223—226°C (Mikroheitzisch), foarte apropiat de al aloe-emodolului, prevăzut în literatura de specialitate.

CONCLUZII

1. Prin metode chimice și fizico-chimice s-au identificat în organele subterane ale speciei *Sophora prodani* Anders derivați antracenici sub formă oxidată și redusă.

2. Examenul histochemic a condus la localizarea derivaților antracenici în zona periciclică a organelor subterane studiate.

3. Studiul cromatografic efectuat pe hîrtie și în strat subțire a condus la separarea și identificarea a 3 derivați antracenici, dintre care 2 sub formă de agliconi liberi (Rf = 0,84 ; 0,72 sau 0,87 ; 0,75) și unul sub formă heterozidică (Rf = 0,56 ; 0,48). Agliconul liber cu Rf = 0,84 ; 0,87 este oxidat, iar celălalt este posibil să fie o formă redusă a acestuia.

4. Aplicînd procedeul Auterhoff, s-a determinat la fotocolorimetrul Pulfrich o cantitate de 1,1139 g/o derivați antrachinonici și 1,1200 g/o utilizînd Spekolul C. Zeiss, Jena, D.D.R.

5. S-a izolat și s-a caracterizat fizico-chimic aloe-emodolul, p.t. = 223—226°C (Mikroheitzisch).

BIBLIOGRAFIE

1. KOJIMA, RYOHEI, FUKUSHIMA, SUJO, UENO, AKIRA, KAIKI, YASUHISA — C.A. N.Y., 1971, 74, 51 578 (e).
2. KARRER W. — Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzen-stoffe, Ed. Birkhäuser, Basel-Stuttgart, 1958, 523, 517.
3. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, vol. II, Ed. Acad. R.S.R., 1965, 814.
4. PĂSLĂRAȘU NADEJDA — Teză de doctorat, I.M.F., București, 1970.
5. PĂSLĂRAȘU NADEJDA, ABABII RAISA — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 21, 10, 625.
6. BAILLON H. — Traité de Botanique médicale phanerogamique, Ed. Hachette &, Paris, 1884, p. 664.
7. DENŒL A. — Matière médicale végétale, Ed. Univ. Liège, 1958, p. 282—289.
8. LÜKNER M. — Prüfung von Drogen, Ed. Gustav, Fischer, Jena, 1966, p. 136—143.
9. CONSTANTINESCU EUGEN — *Farmacognozie*, I.M.F., București, 1959, I, 197.
10. WATIEZ N., STERNON S. — *Eléments de chimie végétale*, ed. a II-a, Ed. Masson &, Paris, 1942, p. 67.
11. STAHL E. — *Cromatografische und mikroskopische Analyse von Drogen*, Ed. Gustav Fischer, Stuttgart, 1970, 67—68.
12. AUTERHOFF H. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1951, 91, 415.

Articol intrat în redacție la : 7.II.1975.

Indicele de clasificare : 615.32 *Sophora prodani*

РЕЗЮМЕ

Надежда Пыслэрашу, Екатерина Феодоров-Рынчог — ИДЕНТИФИКАЦИЯ, КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПОЛУЧЕНИЕ АНТРАЦЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗ ПОДПОЧВЕННОЙ ЧАСТИ ВИДА *SOPHORA PRODANI*

Терапевтическое значение, приписываемое в течение последних лет активным химическим цитостатическим компонентам, выделенным из различных видов *Sophora*, были основанием для авторов подвергнуть глубоким исследованиям химический состав вида *Sophora prodani* Anders. Пользуясь химическими и физико-химическими методами идентификации содержащихся в подпочвенной органах антраценовых производных в окисленной или восстановленной форме и пользуясь гистиохимическими методами, авторы установили локализацию антраценовых производных в периклической зоне подпочвенных органов. При помощи хроматографического исследования были отделены и идентифицированы 3 антраценовых производных в форме агликонов. При помощи фотоколориметрических определений были получены соответствующие значения: 1,1139 г% и 1,1200 г% в зависимости от примененной аппаратуры. Вместе с тем был выделен и были установлены физико-химические особенности алоэ-эмолидола с точкой плавления = 223°—226°C (Mikroheitzisch).

Studiu cromatografic privind transformările termice ale fenotiazinelor

T. Constantinescu, Ștefania Enache

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, București

REZUMAT

Cercetările (prin cromatografie pe strat subțire și RES) privind transformările termice (topire, refluxare și încălzire după absorbția pe silicagel sau Al_2O_3) în cazul fenotiazinei (I a) și al unor derivați (I b, c) N-substituiți ($a = CH_3$; $b = COC_6H_5$) au arătat că aceste procese sînt oxidative, parcurgînd un mecanism radicalic asemănător reacțiilor ce au loc pe cale chimică. Intensitatea proceselor scade în ordinea: refluxare < topire < încălzire după absorbție. 5-fenotiazinoxidul (VI a) s-a putut reduce pe această cale printr-un mecanism intermolecular de transfer al protonului. De aceea, în cazul celor N-substituiți (VI b, c) procesul are loc numai după absorbție (reacție catalitică) cînd se produce însă și o hidroliză a legăturii C—N.

3-fenotiazona (V) și sulfonele (VII a, b, c) corespunzătoare compușilor I a, b, c au fost rezistente indiferent de tratamentul termic aplicat (exceptînd absorbția prealabilă încălzirii, ce conduce, de asemenea, la hidroliza legăturii C—N în cazul derivaților N-substituiți).

*Phenothiazinum
Cromatografie*

Exceptînd fenotiazina (Ia) (1), efectul termic asupra fenotiazinelor a fost puțin aprofundat. De aceea, în lucrarea de față ne-am propus a aborda sub diferite aspecte această problemă, respectiv, în cazul topirii, al refluxării și al încălzirii după adsorbția prealabilă pe silicagel sau Al_2O_3 .

Pentru a obține informații complete asupra mecanismelor generale de reacție [ce au fost, totuși, insuficient aprofundate chiar și în cazul lui Ia (1)], s-au inclus în studiu compușii de mai jos :

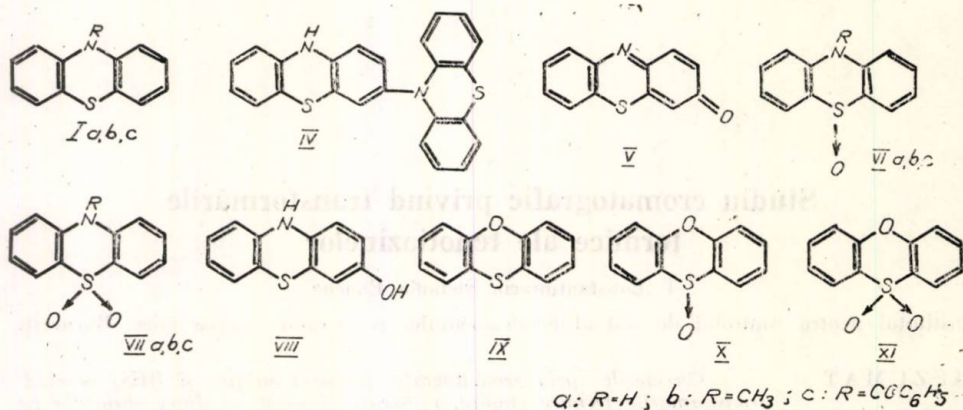
PARTEA EXPERIMENTALĂ

Compușii V, VI a, b, c, VII a, b, c și IX—XI s-au obținut prin sinteză iar IV prin procedeul descris (2).

Puritatea compușilor a fost verificată cromatografic (2).

Toate procesele termice aplicate (refluxare, topire, încălzire după adsorbție pe un suport) s-au condus în condițiile atmosferice. Refluxarea s-a făcut în etilenglicol (E.G.) cu și fără barbotare de aer, topirea în capilar deschis sau creuzet, iar efectul termic după adsorbție pe silicagel sau Al_2O_3 (activitate la ~ 120 — $200^\circ C$; produse Merck cu caracteristicile pentru cromatografie pe strat subțire) s-a urmărit prin reacții *in situ* (încălzind în etuvă cromatoplăcile cu compușii aplicați pe linia de start).

În cazul temperaturilor de 200—500°C, s-au înlocuit plăcile din sticlă cu unele din oțel inox, pe care s-a întins apoi suportul. Încălzirea s-a efectuat în aceste situații într-un cuptor cu temperatură reglabilă.



Produșii de reacție s-au identificat prin cromatografie pe strat subțire (C.S.S.) în condițiile de lucru descrise (2).

Spectrele RES s-au efectuat în solid sau/și în soluție (benzen).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În figurile 1 și 2 prezentăm concluziile cercetărilor sub formă de mecanisme de reacție deduse ca urmare a rezultatelor experimentale prezentate în tabelele I—V.

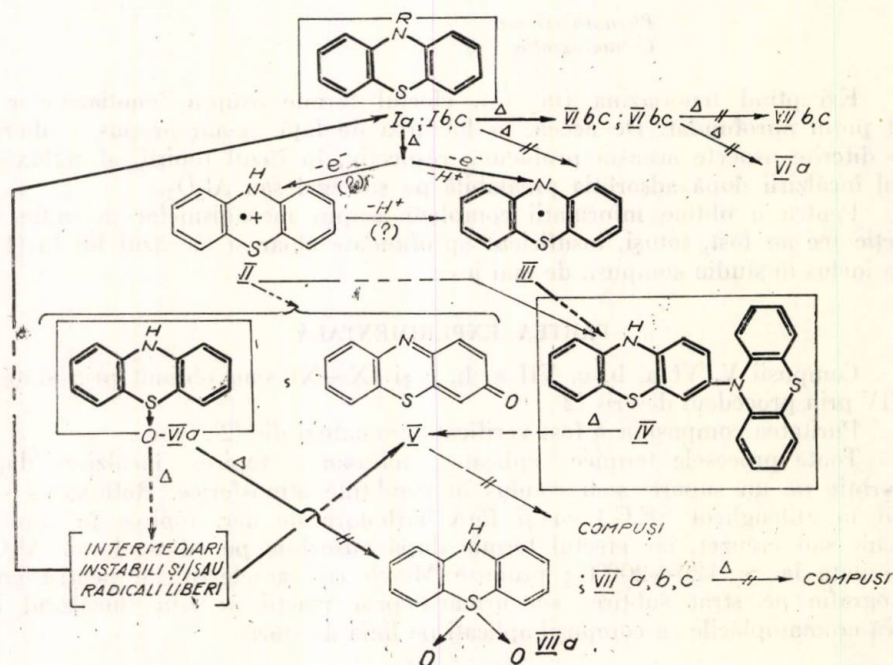


Fig. 1. — Mecanismul global al reacțiilor în cazul topirii și refluxării.

Din examinarea acestor mecanisme se constată, în primul rînd, analogii calitative între cele trei tratamente studiate, ce sînt în același timp asemănătoare cu cele ce au loc în situația reacțiilor oxidative, pe cale chimică (2, 3, 4). Deosebiri ce apar, totuși, se referă la intensitatea transformărilor ce diferă de la tratament la tratament (refluxare < topire < adsorbție pe un

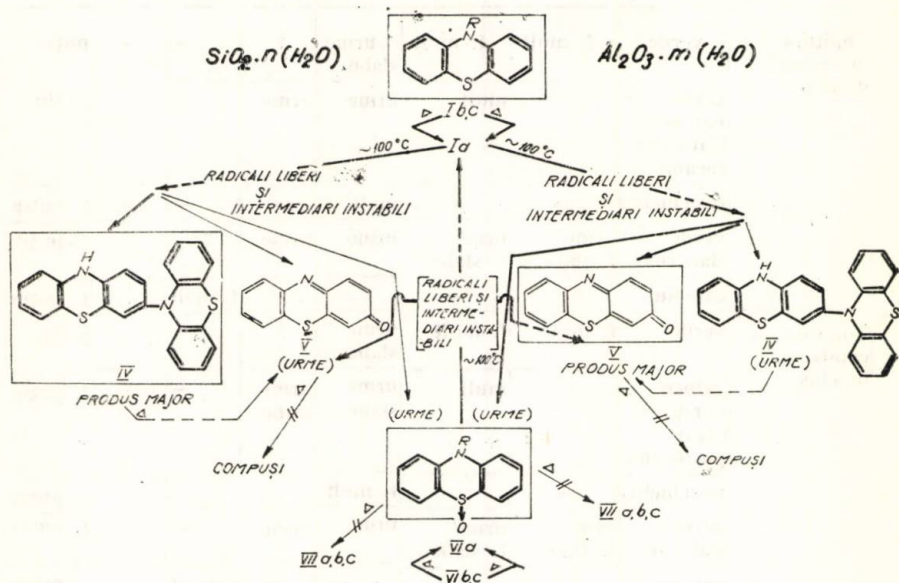


Fig. 2. — Mecanismul global al reacțiilor în cazul compușilor adsorbiți pe silicagel sau Al_2O_3 ($\Delta > 120^\circ\text{C}$; $m > n$).

suport cînd ele sînt diferențiate și în funcție de natura acestuia), dar și ca urmare a compoziției și structurii chimice a compușilor după cum rezultă comparînd rezultatele prezentate în tabelele I—V.

Pe de altă parte, indiferent de tratamentul termic aplicat, oxidarea compușilor I a, b, c, s-a oprit în general la stadiul de sulfoxizi (VII a, b, c) ce nu au putut fi transformați de fapt nici ei pe aceste căi în sulfonele corespunzătoare (VII, a, b, c) (tabelele I—V, figurile 1, 2).

Corelînd rezultatele experimentale în cazul compușilor I—VII (tabelele I—III) se remarcă, în general, că produșii I a, IV și VI a sînt de fapt cei mai importanți, deoarece în cazul acestor mecanisme condiționează o serie de reacții principale și secundare (figurile 1, 2). Observația este valabilă și pentru I b, c, tabelele IV, V).

Desigur că examenul prin C.S.S. a permis separarea și evidențierea și a altor compuși, ce nu au putut fi însă identificați. Dintre aceștia menționăm, de exemplu, în cazul lui I produs — v — (violet și fluorescent), ce constituie însă un stadiu mult mai avansat al procesului oxidativ (2).

În general, s-a constatat faptul că produșii nesubstituiți la azot (I a, IV, VI a) sînt mult mai susceptibili de a fi transformați pe aceste căi decît derivații lor corespunzători N-substituiți (I b, c și VI b, c).

Astfel, indiferent de tratamentul termic aplicat, atît I a, cît și VI a au prezentat după reacția termică semnal în spectru RES (în solid sau în benzen), dovedind că procesele sînt și hemolitice. Spectrul RES nu a fost rezolvat, însă, decît în cazul lui I a topit, cînd presupunem prezența radi-

Tabelul I

Efectul temperaturii asupra compuşilor I a, IV, VIa, VIIa (în stare solidă şi în soluţie)

Compu- sul	Reacţie termică	Culoarea produsului de reacţie	S-a identificat prin C.S.S.						
			I a	IV	V	VI a	VII a	VIII	Alţi compuş
Ia	Topitură în creuzet deschis	verde	f. mult	f. mult	urme slabe	?	—	—	puţin
IV		galben verzui şi (sau) por- tocaliu	—	mult	urme	urme	—	—	puţin
V		roşu închis	—	—	mult	—	—	—	f. puţin
VIa		verde slab roz	urme f. slabe	urme f. slabe	urme	urme	?	—	f. puţin
VIIa		cafeniu	—	—	—	—	f. mult	—	f. puţin
Ia	Topitură în capilar deschis	verde	f. mult	f. mult	urme slabe	?	—	—	puţin
IV		galben verzui şi (sau) portocaliu	—	mult	urme slabe	urme slabe	—	—	f. puţin
V		roşu închis	—	—	f. mult	—	—	—	f. puţin
VIa		verde slab roz	urme f. slabe	urme f. slabe	urme	urme	—	—	f. puţin
VIIa		galben murdar	—	—	—	—	f. mult	—	f. puţin
Ia		galben verzui	f. mult	mult	urme f. slabe	?	—	—	—
IV	Refluxare 5 ore în E.G. (198°C)	Practic incolor	—	f. mult	urme slabe	?	—	—	f. puţin
V		roşu	—	—	f. mult	—	?	—	—
VIa		slab roz	—	—	urme slabe	f. mult	—	—	f. puţin
VIIa		incolor	—	—	—	—	f. mult	—	—

calului neutru III (fig. 1), deoarece spectrul a fost foarte asemănător cu cel ce rezultă din reacţia I a + DPPH (2, 5). Dimerul IV (ce este produs principal de reacţie) (tabelul I) argumentează de fapt şi el acest lucru (2, 3). Nu excludem însă formarea iniţială a cation radicalului II (sau şi a acestuia) care să se transforme în continuare în III, mecanism cunoscut (2, 3, 4). În acest fel s-ar putea explica şi apariţia compuşilor V şi VI a (în urme, comparativ cu IV, tabelul I), ce pot proveni desigur, direct din II sau/şi din IV (cum este cazul lui V) (2, 3, 4) (tabelul I, figura 1). Reducerea sulfoxidului VI a (în special prin topire) la V şi I a (în urme) (tabelul I, fig. 1) identice reacţiei în mediu protonat (2, 4, 6, 7), o explicăm ca fiind consecinţa unui proces hemolitic intermolecular de transfer al protonului. Această afirmaţie este argumentată experimental prin: radicalii liberi evidenţiaţi; prin aceea că reacţia nu are loc în cazul sulfoxizilor N-substituiţi (VI b, c) (tabelul IV) sau al lui X, ce nu se reduce (la I b, c şi respectiv IX); şi, în fine, prin aceea că sulfoxizii VI b, c s-au redus totuşi, dar numai atunci când topirea s-a

Tabelul II

**Transformările termice ale compusului I a adsorbit pe silicagel* sau Al_2O_3 *
Ce s-a identificat prin C.S.S.****

Temperatura de lucru °C/timp minute	Culoarea după reacție		Ce s-a identificat prin C.S.S. **													
			Silicagel							Al_2O_3						
	Silicagel	Al_2O_3	I a	IV	V	VI a	VII a	VIII	v	I a	IV	V	VI a	VII a	VIII	v
50/30	incolor	slab roz	f. mult	—	—	—	—	—	—	f. mult	urme f. slabe	urme f. slabe	—	—	—	—
80-90/30	verde	roșu	mult	mult	urme slabe	urme slabe	—	—	—	mult	puțin	mult	urme slabe	—	—	—
150/30	verde și roșu brun	roșu violet	puțin	puțin	urme	urme slabe	—	—	—	puțin	puțin	f. mult	urme slabe	—	—	urme
200/30	roșu violet brun	roșu violet brun	f. puțin	urme	f. mult	?	—	—	urme	f. puțin	urme	f. mult	?	—	—	urme
300/30	brun	violet brun	f. puțin	?	f. mult	—	—	—	puțin	f. puțin	urme slabe	mult	—	—	—	mult
400/15	maroniu brun	violet brun	—	—	?	—	—	—	f. mult	—	—	urme	—	—	—	f. mult
500/15	maroniu brun	violet brun	—	—	—	—	—	—	f. mult	—	—	—	—	—	—	f. mult

* activitate prin uscare la $\sim 200^\circ\text{C}$

** începînd cu temperaturile de $80-90^\circ\text{C}$, s-au evidențiat (în urme) prin aceeași tehnică și alți compuși care nu au fost identificați.

? = neconcludent datorită și urmelor slabe evidențiate.

v = compus violet, fluorescent, neidentificat, ce a fost semnalat și în experiențele anterioare [oxidarea lui I cu agenții chimici (2)].

Transformările termice ale compuşilor IV–VIIa adsorbiți pe silicagel sau Al_2O_3 (suporturile au fost activate la $\sim 200^\circ\text{C}$)

Compusul ; temperaturi de lucru $^\circ\text{C}/\text{timp}$ minute	Culoarea după reacție		Ce s-a identificat prin C.S.S.											
	Silicagel	Al_2O_3	Silicagel						Al_2O_3					
			IV	V	VI a	VII a	VIII	v	IV	V	VI a	VII a	VIII	v
IV 80-90/3	verde	roșu	puțin	urme	urme	—	—	—	puțin	mult	urme	—	—	—
200/30	roșu violet	roșu violet	—	urme	?	—	—	urme	—	mult	?	—	—	urme
V 80-90/30	roșu	roșu violet	—	f. mult	—	—	—	—	—	f. mult dar și alți com- puși în urme	—	—	—	—
200/30	roșu	roșu violet	—	f. mult și urme din alții	—	—	—	—	—	f. mult dar și alții în urme	—	—	—	?
500/5	roșu murdar	roșu murdar	—	mult și alți com- puși	—	—	—	urme	—	mult și alți com- puși	—	—	—	urme
VIa 80-90/30	slab verde roz	roșu	—	urme slabe	mult și alți com- puși	—	—	—	—	urme	mult și alți com- puși	—	—	?
200/30	roșu violet	roșu	—	urme	puțin și alți com- puși	—	—	urme	—	f. mult	urme și alți compuși	—	—	urme
500/5	maroniu	maroniu	mult	mult	?	—	—	urme	—	f. mult	?	—	—	urme
VIIa 200/30	slab galben	slab galben	—	—	—	f. mult și urme slabe din alții	—	—	—	—	—	f. mult și urme din alții	—	—
500/5	galben murdar	galben murdar	—	—	—	f. mult și urme din alții	—	—	—	—	—	f. mult și urme din alții	—	—

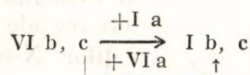
v = compus violet fluorescent nidentificat ce a fost semnalat și în experimentările anterioare [oxidarea cu agenții chimici (23)].

Tabelul IV

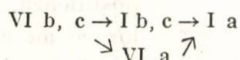
**Transformările termice după topire și refluxare în cazul compușilor N-substituiți
(Ib, e VI b, c și VIIb, e)**

Compusul	Tratamentul	Ce s-a identificat prin C.S.S.				
		Produsi de oxidare și/sau reducere				Produsi de hidroliză
		I b, c	VI b, c	VII b, c	Alți compuși	
Ib, c	Topire în creuzet deschis	f. mult	urme slabe	—	—	—
VIb, c		—	f. mult	—	—	—
VII b, c		—	—	f. mult	—	—
Ib, c	Topire în capilar deschis	f. mult	urme slabe	—	—	—
VIb, c		—	f. mult	—	—	—
VIIb, c		—	—	f. mult	—	—
Ib, c	Refluxare în E.G. (198°C)	f. mult	urme slabe	—	—	—
VIb, c		—	f. mult	—	—	—
VIIb, c		—	—	f. mult	—	—

efectuat în prezența unor specii moleculare capabile de a ceda protonul, cum ar fi reacțiile de mai jos :



Încălzirea compușilor (I a, b, c, IV, VI a, b, c) absorbiți pe un suport a dovedit procese de chemosorbție (deoarece reacția s-a petrecut și la temperaturi mici), catalizate diferențiat de suport (tabelele II, III, V și fig. 2). În acest sens, se știe că cele două suporturi activate la aceeași temperatură au un conținut diferit de apă și, în același timp, de centri activi (8) ce pot cataliza reacțiile. Acest lucru a condus la reacții mult mai rapide și mai intense decât în situațiile anterioare, iar de data aceasta au putut fi reduși și sulfoxizii VI b, c în afara lui VI a (tabelele II, III, V). Pe de altă parte, deoarece, în mediile de reacție ale compușilor VI b, c s-a identificat totuși și I a, presupunem în acest caz următoarele două procese ca posibile :



Mecanismele de mai sus sînt argumentate în aceste condiții experimentale și prin posibilitatea de hidroliză a compușilor I b, c și VII b, c la I a și, respectiv, VII a (tabelul V, fig. 2).

Pentru ca astfel de reduceri să aibă loc, se impune probabil o corelare între pH-ul suprafeței, compoziția și structura compușilor. Aceasta deoarece X nu s-a redus pe această cale la IX, reacție ce este cunoscut a avea loc însă în mediul protonat, furnizat de H₂SO₄ concentrat (9).

Ca și în cazul topirii sau refluxării reducerea sulfonelor VII a, b, c ca de fapt și a lui XI la sulfoxizii sau sulfurile corespunzătoare nu a avut loc nici pe această cale (tabelul V, fig. 2).

Atît chinona V cît și sulfona VII a (ca de altfel și compusul XI) nu s-au transformat, indiferent de tratamentul termic aplicat (refluxare, topire, adsorb-

Transformările termice (~ 30 minute la 150 C) din cazul compuşilor N-substituiți (Ib, c, VI b, c și VII b, c) adsorbiți

Compușul	Ce s-a identificat prin C.S.S.									
	Silicagel *					Al ₂ O ₃ *				
	Produsul de oxidare și/sau reducere			Produsul de hidroliză și apoi de oxidare			Produsul de oxidare și/sau reducere			Alți compuş
	I b, c	VI b, c	VII b, c	I	IV	V	VI	VII	Alți compuş	
I b, c	mult	puțin	—	mult	urme	urme	urme	—	—	puțin
VI b, c	puțin	f. mult	—	urme	urme	urme	urme	—	—	puțin
VII b, c	—	—	f. mult	—	—	—	—	f. mult	—	urme

* Ambele suporturi s-au activat la 110°C
— = nu s-a identificat; ? = neconcludent

ție și încălzire) (tabelele I—III, figurile 1, 2). Doar sulfonele N-substituite (VII b, c) adsorbite și apoi încălzite s-au hidrolizat totuși, la VII a (tabelul V, figura 2).

Acest lucru dovedește, în primul rând, marea stabilitate termică a acestor compuși și apoi, faptul că adsorbția urmată de încălzire poate avea ca urmare și hidroliza legăturii C—N (în cazul compuşilor N-substituiți), aspect ce s-a semnalat și în alte clase de compuși (10).

Ca și în cazul proceselor chimice (2), indiferent de tratamentul termic aplicat (refluxare, topire, adsorbție și încălzire), în mediul de reacție a lui I a și VI a nu s-a identificat fenolul VIII (tabelele I—III) presupus și de astă dată de unii cercetători (1) ca intermediar în mecanismul formării lui V.

Cercetările efectuate scot astfel în evidență că, de fapt, transformările termice ale lui I a ca și cele ale derivaților N-substituiți (I b, c) sînt tot procese oxidative ca și în situația unor reacții chimice în care sulfoxizii corespunzători (VI a, b, c), după cum se observase (2, 4, 6, 7), joacă un rol deosebit. Natura tratamentului termic aplicat, corelată și cu absența sau prezența substituentului la azot, pot influența intensitatea procesului dar și produșii de reacție.

Concluziile cercetărilor de față postulează, astfel, în cazul fenotiazinelor ce au acțiune terapeutică (I a substituit în poz. 10 și 2), că oxidarea termică ce poate afecta nucleul fenotiazinic se va opri la stadiul de sulfoxid putînd avea loc o reacție redox dar și o hidroliză în situația adsorbției prelabile pe anumite suprafețe. Rămîne ca studiile viitoare să confirme aceste ipoteze, aducînd noi detalii. Aceleași cercetări întrevăd, de asemenea, noi aplicații analitice și preparative în domeniul fenotiazinelor, precum și posibila folosire a acestor compuși ca „substanțe test” în studiul suprafețelor (în cataliză).

BIBLIOGRAFIE

1. BROWN G. P., COLE J. W., CROWELL T. I. — *J. org. Chem.*, 1955, 20, 1772.
2. CONSTANTINESCU T., ENACHE ȘTEFANIA — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 12, 1972, 19, 591 ; 1973, 11, 677.
3. TSUJINO Y. — *Tetrahedron letters*, 1968, 21, 2545 ; 1968, 38, 411 ; 1969, 10, 763.
4. BODEA C., SILBERG I. — Recent advances in the chemistry of phenothiazines, in : *Advances in heteracyclic Chemistry*, ed. Katritzky A. A., Boulton J. A., vol. 9, Academia Press inc. Ltd. Londra, 1968, 322.
5. JACKSON C., PATEL N. K. D. — *Tetrahedron letters*, 1967, 24, 2255.
6. SHINE H. I., MACH E. E. — *J. org. Chem.*, 1965, 30, 2130.
7. SCHMALA A. C., BURGER A. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1954, 76, 5455.
8. SUYDER L. R. — *Principles of adsorption chromatography*, 1968, 155—168.
9. DREW K. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1928, 511.
10. PRANDI C. — *J. Chromatogr.*, 1970, 48, 2, 214.

Articol intrat în redacție la 12.II.1976.

Indicele de clasificare : 615.789 Fenotiazină : 545.844

SUMMARY

T. Constantinescu, Ștefania Enache — CHROMATOGRAPHIC STUDY OF THERMAL TRANSFORMATIONS OF PHENOTHIAZINES

Investigations (by thin layer chromatography and on thermal transformations (melting, refluxing and heating after absorption on silicagel or Al_2O_3) in case of phenothiazine (Ia) and some derivatives (I b, c) N-substituted ($a = CH_3$; $b = COC_6H_5$) showed that these processes are oxidative, passing through a radical mechanism similar to the reactions that take place by chemical pathways. The intensity of the processes decreases in the following order : reflux < melting < heating after absorption. In this way 5-phenothiazinoxide (VI a) was reduced by an intermolecular mechanism of proton transfer. Therefore, in the case of N-substitution (VI b, c) the process only takes place after absorption (catalytic reaction), when, however, hydrolysis of the C—N bond also occurs.

3-phenothiazone (V) and sulphones (VII a, b, c) corresponding to compounds I a, b, c were resistant, irrespective of the thermal treatment applied (except for absorption prior to heating that likewise resulted in hydrolysis of the C—N bond in the case of N-substituted derivatives.

РЕЗЮМЕ

Т. Константиnescу, Штеfания Енаке — ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ФЕНОТИАЗИНОВ

Производные тонкослойные, а также с применением RES хроматографические исследования термических превращений — плавление, рефлюкс и согревание после адсорбции на силикагеле или Al_2O_3 — фенотиазина (Ia), а также некоторых производных 1, в с н-замещенных ($a = CH_3$; $b = COC_6H_5$ указали, что если эти процессы

* Mulțumim colegilor Agneta Caragheorgheopol și H. Căldăraru pentru examenul RES efectuat și dr. O. Maior pentru compușii IX—XI puși la dispoziție.

являются окислительными в результате радикализованного напоминающего реакции, механизма и они происходят химическим путем. Интенсивность процессов снижается в следующем порядке: рефлюкс < правление < согревание после адсорбции.

5-фенотиазиноксид (VI а) был восстановлен этим путем при помощи межмолекулярного механизма передачи протона, и поэтому в случае наличия N-замещенных производных (VI в, с) процесс происходит только после абсорбции — каталитическая реакция, когда происходит также и гидролиз связи С—И.

3-фенотиазон (V) и сульфоны (VII а, в, с), соответствующие производным 1 а, в, с оказались резистентными независимо от примененной термической обработки, за исключением абсорбции перед согреванием, что влечет за собой гидролиз связи С—И в случае N-замещенных производных.

Asupra adsorbției tensioactivilor Tween 20 și Tween 80 la interfața mercur-electrolit*

C. Mircioiu

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie-fizică, Facultatea de farmacie, București

Folosindu-se metoda curbelor electrocapilare, s-a întreprins un studiu asupra adsorbției tweenurilor 20 și 80, la interfața mercur-soluție de K_2SO_4 .

Curbele electrocapilare s-au obținut prin reprezentarea timpului de picurare (T_P) în funcție de potențialul (V) aplicat celei Hg/K_2SO_4 0,1 M + tween, (c)/electrod de referință.

Cercetările întreprinse au dus la următoarele concluzii:

— adsorbția celor doi tensioactivi poate fi descrisă printr-o izotermă Langmuir, valoarea de saturație a excesului superficial Gibbs atingându-se foarte repede;

— pentru un potențial aplicat dat, V , timpul de picurare T_P crește cu $\log c$ până la o valoare critică a lui c , care corespunde concentrației micelare critice (c.m.c.). Metoda permite în acest fel determinarea experimentală a concentrației critice micelare;

— potențialul de sarcină nulă se deplasează spre valori mai pozitive odată cu creșterea concentrației tensioactivului; pătratul acestei deplasări crește liniar cu $\log c$ până la atingerea c.m.c., după care rămâne practic constant.

Ecuatia ce guvernează fenomenele electrocapilare derivă din ecuația generală a adsorbției a lui Gibbs:

$$-d\gamma = qd\varphi + \sum_i \Gamma_i d\mu_i \quad (1)$$

în care: γ este tensiunea superficială; μ_i — potențialul chimic al componentei i dizolvate, Γ_i — concentrația superficială în exces Gibbs, q — sarcina unității de suprafață a mercurului și φ — potențialul.

În condițiile în care compoziția electrolitului rămâne constantă ($d\mu_i = 0$) (1) devine:

$$q = - \left(\frac{d\gamma}{d\varphi} \right)_{\Gamma, P, \mu_i} \quad (2)$$

care este ecuația lui Lippmann.

Aproximînd stratul dublu cu un condensator, avem:

$$q = C\varphi \quad (3)$$

* Lucrare prezentată la Congresul național de farmacie, 4–6. VII. 1973

unde C este capacitatea specifică și prin urmare :

$$d\gamma = -C \varphi d\varphi \quad (4)$$

Prin integrarea ecuației (4) se obține :

$$\gamma_0 - \gamma = \frac{1}{2} C (\varphi^2 - \varphi_0^2) \quad (5)$$

unde s-a notat cu φ_0 — potențialul de sarcină nulă (potențialul la care γ ia valoarea maximă γ_0 și suprafața Hg este neîncărcată) și s-a presupus că C nu depinde de φ .

Curba $\gamma(\varphi)$ se numește parabola electrocapilară

Dacă în ecuația (1) păstrăm φ constant obținem :

$$-d\gamma = \sum_i \Gamma_i d\mu_i \quad (6)$$

Considerînd că există o singură specie a cărei concentrație se modifică (deci pentru care $d\mu \neq 0$), rezultă că formula (6) se particularizează pentru acest caz în forma :

$$\Gamma = - \frac{d\gamma}{d\mu} \quad (7)$$

Înlocuind $\mu = RT \ln a + \mu_0$ — unde R este constanta universală a gazelor, T — temperatura absolută, a — activitatea solvatului și μ_0 potențialul chimic standard al moleculelor de solvat avem :

$$\Gamma = - \frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln a} \quad (8)$$

și la diluții mari aproximînd activitatea cu concentrația c :

$$\Gamma = - \frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln c} \quad (9)$$

care este ecuația de adsorbție a lui Gibbs. Ea arată că o substanță care scade tensiunea interfacială, se acumulează la suprafață.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Metoda de lucru utilizată a fost cea descrisă de N. Bonciocat (2, 3) cu unele modificări, principiul rămînînd însă același.

S-a determinat timpul de picurare al mercurului la tensiunile $-0,1$ V; $-0,2$ V; ...; $-1,8$ V — în soluție de K_2SO_4 0,1 M și tween 20 sau 80 — diverse concentrații.

REZULTATE

Reprezentînd variația timpului de picurare cu tensiunea aplicată la diverse concentrații de tween, s-au obținut curbele electrocapilare din figurile 1 și 2. O primă observație ce se impune este asimetria curbelor în toate cele trei cazuri, maximul electrocapilar (punctul de sarcină nulă al suprafeței) deplasîndu-se spre potențiale mai pozitive, odată cu creșterea concentrației tensioactivului. Această deplasare poate fi atribuită creșterii dipolului electric al moleculei de tensioactiv și orientării ei în cîmpul din regiunea interfeței⁴. O puternică corelație lineară se obține dacă se reprezintă $(\varphi_0 - \varphi_0^0)^2$ în funcție de $\log c$ (fig. 3), fapt caracteristic și pentru alte substanțe organice (5). Se observă apoi

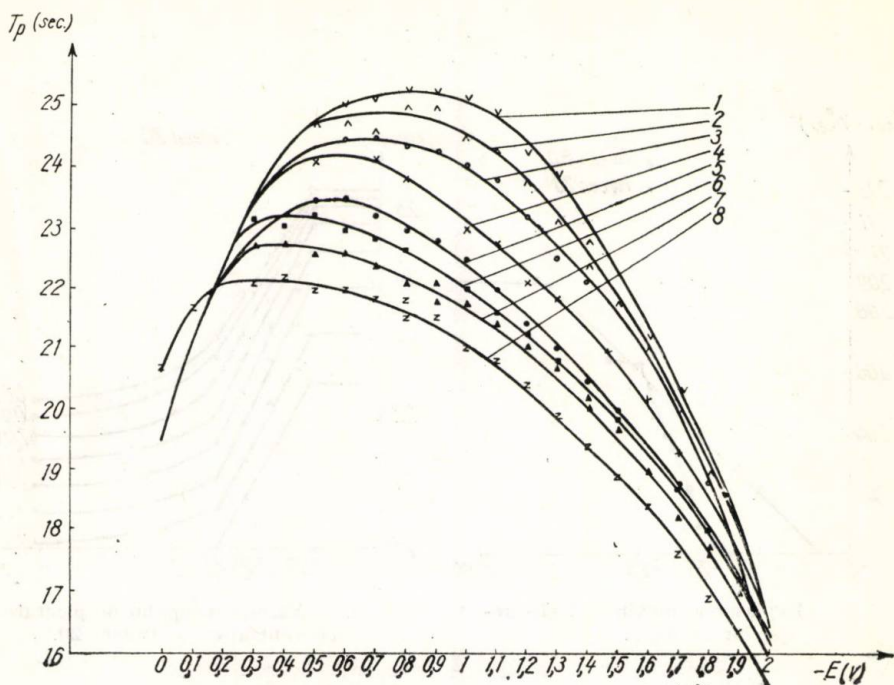


Fig. 1. — Dependența timpului de picurare de concentrația tween 20 (c)%. 0(1); 0,00125 (2); 0,002 (3); 0,0033 (4); 0,005 (5); 0,016 (6); 0,1 și 1 (7); 5 și 10 (8).

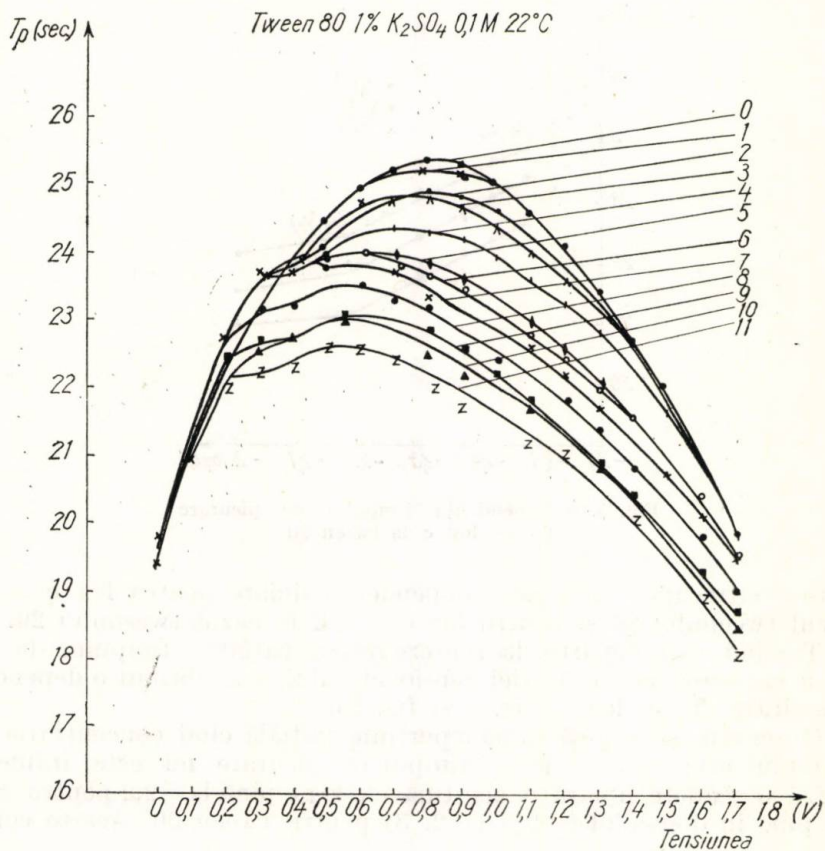


Fig. 2. — Curbele electrocapilare pentru K_2SO_4 , 0.1 M și tween 80; 0; 0,0025 % (1) 0,00266 % (2); 0,00286 % (3); 0,031 % (4); 0,00571 % (9); 0,00666 % (10); 0,01 % (11).

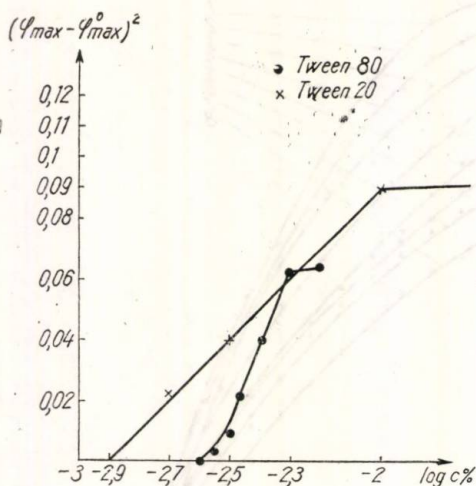


Fig. 3. — Deplasarea maximumului electrocapilar cu $\log c$.

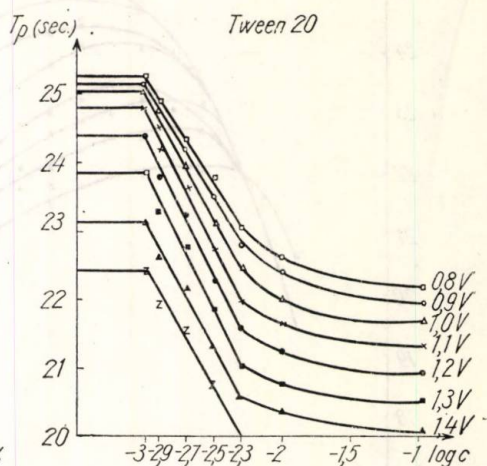


Fig. 4. — Variația timpului de picurare cu concentrație la tween 20.

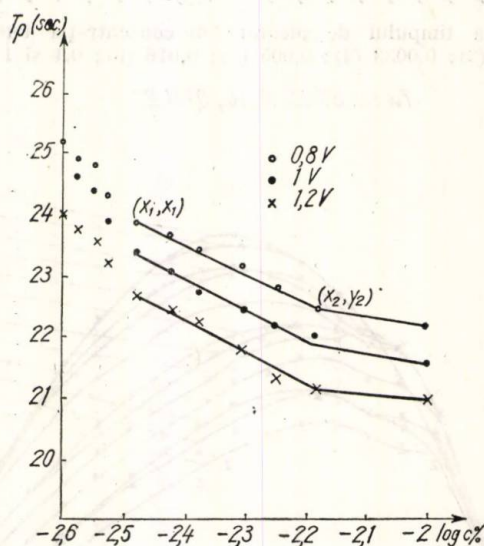


Fig. 5. — Dependența timpului de picurare T_p de $\log c$ la tween 80

o bruscă întrerupere a acestei dependențe liniare pentru $\log c = -2,3$ în cazul tweenului 80 și pentru $\log c = -2$ în cazul tweenului 20.

Trecînd mai departe, la reprezentarea variației timpului de picurare cu creșterea concentrației tensioactivului, s-a obținut o dependență liniară între T_p și $\log c$ (fig. 4 și fig. 5).

Observăm și aici că după o porțiune inițială cînd concentrația tensioactivului este foarte mică și timpul de picurare nu este influențat, urmează o scădere liniară a acestuia cu $\log c$ pînă la $-2,2$ pentru tween 80 și pînă în domeniul $(-2) - (-2, 3)$ pentru tween 20. Aceste concen-

trații critice sint practic aceleași cu concentrațiile la care înceta și dependența liniară între deplasarea maximului electro-capilar și $\log c$ pentru cei doi tensioactivi respectivi.

Printr-o micșorare la limita posibilităților metodei a intervalelor dintre determinări, s-a găsit că în cazul tweenului 80 la concentrații foarte mici (între 0,0025% și 0,0033%) există mai curînd o dependență liniară între T_p și c decît între T_p și $\log c$.

DISCUȚII

Deplasarea maximului electrocapilar este semnificativă în primul rînd datorită manierei în care se face. Dependența liniară $(\varphi_0 - \varphi_0^0)^2$ în funcție de $\log c$ se întrerupe brusc la aceeași concentrație la care și timpul de picurare încetează să mai depindă liniar de $\log c$ și această concentrație s-a interpretat ca fiind concentrația la care începe formarea miceliilor în soluție. Aceasta implică situarea concentrației micelare critice (c.m.c.) în domeniul 0,005%—0,01% pentru tween 20 și de 0,006% pentru tween 80.

Datele se încadrează cu rezultatele găsite de Malik și Jhamb (6), care au determinat dependența c.m.c. a tweenurilor de concentrațiile electroliților prezenți și cu valorile de 0,01% și 0,0062% găsită ca fiind c.m.c. pentru tween 40 și tween 80 de către B. Farhaidieh (7).

Calculînd excesul superficial Gibbs, Γ , după formula (9) unde $\frac{d\varphi}{d \ln c}$ se înlocuiește cu valorile obținute prin derivarea grafică a curbei T_p în funcție de $\log c$ se poate admite că $\Gamma = \text{const.}$ Acest fapt poate fi interpretat în sensul că deja la concentrații foarte mici ale tensioactivului adsorbția ajunge la saturație, adică Γ își atinge foarte repede valoarea sa maximă Γ_∞ .

Am văzut că la concentrația micelară critică dreapta T_p în funcție de $\log c$ se frînge devenind paralelă cu abscisa. Aceasta ar implica conform ecuației (9), o scădere a lui Γ , deci o desorbție cu creșterea concentrației tensioactivului. O astfel de concluzie ar fi evident eronată, întrucît în preajma și după c.m.c. nu mai este permisă identificarea concentrației din formula (9) cu concentrația analitică a tensioactivului introdus în soluție (9).

O relație liniară între T_p și $\log c$ încă din domeniul inițial implică deja o concentrație de saturație a tensioactivului în stratul superficial. Pentru a surprinde modul în care se ajunge la această saturație, s-a determinat experimental dependența $T_p = f(c)$ în domeniul concentrațiilor foarte mici.

Rezultatele experimentale s-au modelat după o izotermă Langmuir:

$$\Gamma = \Gamma_\infty \frac{C}{C + A} \quad (10)$$

unde Γ_∞ reprezintă valoarea excesului superficial Gibbs la saturație. Înlocuind în (10) obținem :

$$d\gamma = -RT\Gamma_\infty \frac{C}{C+A} d\ln c \quad (11)$$

Deoarece timpul de picurare este proporțional cu γ^3 adică $T_P = k\gamma$ ecuația (11) capătă forma :

$$dT_P = -KRT\Gamma_\infty \frac{C}{C+A} d\ln c = -KRT\Gamma_\infty \frac{dc}{C+A} \quad (12)$$

care dă prin integrare :

$$T_{P_0} - T_P = KRT\Gamma_\infty \ln \frac{C+A}{A} \quad (15)$$

pentru $c \ll A$, se poate face aproximarea $\ln \frac{C+A}{A} \approx \frac{C}{A}$

și atunci :

$$T_{P_0} - T_P = KRT\Gamma_\infty \frac{C}{A} \quad (16)$$

Deci, la concentrații foarte mici se poate aproxima relația dintre scăderea timpului de picurare și concentrație cu o dreaptă de pantă $KRT\Gamma_\infty/A$.

Din datele experimentale la potențialul de $-0,8$ v (decă în zona maximului electrocapilar) pentru tween 80 a rezultat o pantă medie de

$$\frac{1,4}{0,83 \cdot 10^{-3}} = 1686$$

Ținând cont de faptul că eroarea absolută în determinarea timpului de picurare (pentru 10 picături) este de ordinul a 0,1 s reflectarea ei în rezultat ca eroare inevitabilă va fi de ordinul $m \approx 100$

și deci panta $m = \frac{KRT\Gamma_\infty}{A}$ se plasează în intervalul $(1,6 \pm 0,1) \cdot 10^3$.

La concentrații mai mari de 0,033% nu mai avem o dependență liniară între T_P și c și aceasta pentru că în ecuația (22) nu mai putem neglija pe c față de A . Trecând însă la concentrații mai mari, se poate da o altă aproximare ecuației (22), considerând că $c \gg A$ și deci $c + A \approx c$, cind :

$$T_{P_0} - T_P = KRT\Gamma_\infty \ln \frac{C}{A} - KRT\Gamma_\infty \ln c \quad (17)$$

Dependența $(T_{P_0} - T_P)$ în funcție $(\ln c)$ devine o dreaptă de pantă $KRT\Gamma_\infty = m$ și de ordonată la origine $-KRT\Gamma_\infty \ln A = n$. Considerind datele experimentale tot la $-0,8$ v (fig. 5) dar de astă dată la concentrații mai mari de 0,0033% — pentru dreapta ce trece prin punctele (x_1, y_1) și (x_2, y_2) avem :

$$m = \frac{y_1 - y_2}{x_1 - x_2} = \frac{1,7 - 3,0}{(-2,4777 + 2,180) \cdot 2,303} = 1,91 KRT$$

$$\text{și } \frac{n}{m} = \frac{-KRT\Gamma_{\infty} \ln A}{KRT\Gamma_{\infty}} = -\ln A$$

$$\frac{n}{m} = \frac{y_1}{m} - x_1 = \frac{1,7 \pm 0,1}{1,91} + 2,477 - 2,303 = -\ln A$$

Prin urmare :

$$1310 \leq \frac{KRT\Gamma_{\infty}}{A} \leq 1460$$

Comparînd valoarea obținută pentru același raport dar folosind date din primul domeniu de concentrații, observăm că diferența dintre cele două valori este de același ordin cu eroarea inevitabilă — ceea ce dovedește compatibilitatea celor două aproximări și ne îndreptățește să considerăm că adsorbția tween-ului la interfață se face după o izotermă Langmuir.

CONCLUZII

Adsorbția tweenurilor la interfață se poate determina studiind dependența timpului de picurare al mercurului de potențialul aplicat și de compoziția soluției.

Reprezentînd dependența timpului de picurare la un potențial dat de concentrația tensioactivului, s-a găsit că adsorbția are loc după o izotermă Langmuir, saturația atîngîndu-se foarte rapid.

Din aceeași curbă și din curba deplasării potențialului de sarcină nulă cu creșterea concentrației tensioactivului s-au putut determina concentrațiile micelare critice ale celor doi tensioactivi. Aceste date fiind corelate (10) cu echilibrele de sedimentare în sistemele disperse ce folosesc stabilizanți, lucrarea urmează a fi continuată cu studiul unor sisteme disperse stabilizate cu tweenuri.

BIBLIOGRAFIE

1. ONICIU LIVIU — Chimie fizică. Electrochimie, Ed. didactică și pedagogică, 1974, p. 227—229.
2. POSTELNICU T., BONCIOCAT N. — Asupra adsorbției tween-urilor la interfața mercur-electrolit, *Farmacia (Buc.)*, 1967, XV, 403—407.
3. HURDUC D., BONCIOCAT N. — Asupra adsorbției la interfața mercur-electrolit a unor substanțe de interes farmaceutic, *Farmacia (Buc.)*, 1968, XVI, 4.
4. TAKAHASHI K., TAMAMUSHI R. — Electrycal double layer at the interface between mercury and dilute aqueous electrolyte solutions, *Electrochim. Acta*, 1971, 875—76.
5. DAMASKIN B. B., TEODORADZE G. A. — General regularities in the adsorbition of organic substances on a mercury electrode, *Electrochim. Acta*, 1965, 10, 5, 529—542.
6. MALIK W. V., JHAMP O. P. — Critical micelle concentration of some polyoxethylated non-ionic surfactants and the effect of additives, *Kolloid-Z. und Z. Polymere*, 1970, 242, 1 209—1 211.
7. FARHADIAN B. — *J. pharm. Sci.*, 1973, 10, 1 685.

8. HEYROVSKY J., KUTA J. — *Tratat de polarografie*, Ed. Academiei R.P.R., București, 1959, p. 24—29.
9. DEFAY R., PRIGOGINE I., BELLEMANS A., EVERETT D. H. — *Surface tension and absorption*, Longmans Green & Co Ltd., Londra, 1966.
10. OTSUKA A., SUNADA H., YONEZAWA Y. — *Adsorption of non-ionic surfactants on sulfatiazole and naphthalene and flocculation deflocculation behaviour of these suspensions*, *J. pharm. Sci.*, 1973, 62, 5, 751—754.

Articol intrat în redacție la 25.III.1974

Indicile de clasificare: 546.49

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

FILIALA CLUJ

SIMPOZIONUL CU TEMA: „INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE“

Concluzii

În ziua de 15 mai 1976, Secția de farmacie a U.S.S.M. Filiala Cluj, a organizat la Cluj-Napoca simpozionul intitulat: „Interacțiuni medicamentoase“. Au participat cadre didactice și de cercetare — farmaciști, chimiști, biologi și medici — din Institutul de medicină și farmacie din Cluj-Napoca, București, Iași, Tg. Mureș, Institutul de cercetări chimico-farmaceutice București, precum și delegați ai oficiilor farmaceutice din țară.

În cadrul celor 5 referate de specialitate, prezentate de prof. dr. doc. I. Grecu, Elena Curea, D. Bodeleanu, S. Leucuța (Cluj-Napoca), prof. dr. doc. D. Dobrescu (I.M.F.-București) și prof. dr. M. Cotrău (I.M.F.-Iași), al celor 35 de lucrări experimentale precum și al discuțiilor purtate au fost dezbătute aspectele majore privind modificarea naturii sau intensitatea răspunsului terapeutic al unui medicament administrat concomitent sau asociat cu alt medicament, în cadrul actului terapeutic, față de răspunsul urmărit la prescrierea lui, adică *interacțiuni medicamentoase*. De asemenea, au fost prezentate *procesele fizico-chimice* care pot avea loc la condiționarea unei substanțe medicamentoase într-o formă farmaceutică drept urmare, mai ales a interacțiunilor între substanțele medicamentoase și substanțele ajutătoare, care fac obiectul *interacțiunilor farmaceutice*.

Probleme de strictă actualitate ale științelor medicale și farmaceutice, deosebit de complexe și dificile, cu importante și largi implicații în condiționarea, prescrierea, administrarea și supravegherea tratamentului medicamentos, ele reclamă o strînsă colaborare a tuturor factorilor responsabili de ocrotire a sănătății publice, în care medicul și farmacistul ocupă un loc de frunte.

Interesul manifestat față de lucrările simpozionului, numărul mare de participanți au constituit o elocventă dovadă a oportunității și necesității abordării tematicii respective.

Pe baza materialului prezentat și a discuțiilor purtate, prof. dr. doc. I. Grecu, președintele secției de farmacie a Filialei U.S.S.M. Cluj, a supus aprobării participanților următoarele concluzii generale:

1. S-a evidențiat necesitatea însușirii și aprofundării de către toți specialiștii din domeniul medicamentului — farmaciști, chimiști, biologi, medici — a tuturor aspectelor derivate din recunoașterea importanței fenomenelor generate de interacțiuni medicamentoase și farmaceutice.

2. Unele din aspectele subliniate în cadrul simpozionului trebuie avute în vedere în completarea programelor analitice ale unor discipline în cadrul învățămîntului universitar și postuniversitar.

3. Este necesară identificarea informării practicienilor — medici și farmaciști — asupra proprietăților substanțelor medicamentoase privind posibilitățile lor de interacțiune, înainte și după administrare, atît prin completarea conținutului nomenclatorului, cit și prin introducerea în revistele de specialitate editate de U.S.S.M. și în alte periodice ale unor articole care să mențină în actualitate aceste aspecte.

4. Conținutul educației sanitare desfășurate la toate nivelurile să fie îmbogățit cu noțiuni privind recunoașterea fenomenelor de interacțiune medicamentoasă și farmaceutică, precum și riscul folosirii medicamentelor fără prescripții medicale.

5. O atenție sporită trebuie acordată fundamentării științifice și stabilirii bazelor biochimice privind prepararea și administrarea perfuziilor, cu utilizare tot mai largă în terapia intensivă, și asocierea lor cu alte soluții injectabile.

6. Utilizarea polimedicatiei în practica medicală trebuie făcută cu mult discernămint, deoarece numărul interacțiunilor medicamentoase posibile crește în progresie geometrică față de numărul componentelor administrate.

7. Este necesară o colaborare profesională cât mai strinsă între medici și farmaciști privind totalitatea aspectelor legate de prescrierea și administrarea medicamentelor.

FILIALA BRAȘOV

Ședințe de comunicări ale secției de farmacie

31.III.1976

1. Farm. *Magdalena Bartalis* — Corectare analitică și metode de determinare ale derivaților barbiturici.
2. Farm. *A. Olteanu* — Reacțiile colaterale ale antibioticelor.
3. Farm. *Gh. Grovu* — Aspecte privind calitatea medicamentelor controlate la farmaciile din municipiul Brașov, de către Comisia pentru calitatea medicamentului și a bunei deserviri a populației.

28.IV.1976

1. Farm. *Tatiana Gaiță* — Aspecte actuale privind reacțiile secundare în terapia cu unele chimioterapice.
2. Farm. *T. Paveleanu* — Farmacii și farmaciști din secolele XVIII—XX în Brașov.
3. Farm. *M. Russu* — Relațiile farmacist-bolnav și educația sanitară în unitățile farmaceutice.

26.V.1976

1. Farm. *Tatiana Gaiță* — Aspecte actuale privind reacțiile secundare în terapia cu unele
2. Farm. *Elena Stoia* — Studiul operațiunilor tehnice, organizatorice și de administrație farmaceutică ce au loc la eliberarea a o mie prescripții de specialitate, în perioada unui an, în farmacia de spital.

RECENZII

MATERIA MEDICALĂ

R. R. Paris, H. Moyse

vol. I, Ed. Masson et Cie, Paris, 1976, 420 pag.

Încă din 1959, Consiliul profesoral al Facultății de farmacie din Paris a luat inițiativa de a crea așa-zisa „Collection de Précis de Pharmacie”, avînd ca obiectiv editarea, sub formă mult mai dezvoltată și adusă la zi, a cursurilor ce se predau în această facultate. Profesorului M. M. Janot, membru al Academiei de Științe din Franța, i-a revenit misiunea de a conduce această problemă iar editurii Masson, de a tipări lucrările respective.

Prin crearea acestei colecții s-a urmărit în permanență să se ușureze munca studenților în pregătirea lor profesională, punîndu-li-se astfel la dispoziție noțiuni mult mai numeroase decît cele predate la cursul respectiv. Pe de altă parte, manualele editate constituie pentru ei bibliotecă personală, care să le dea posibilitatea mai tîrziu să rezolve problemele concrete ridicate de exercitarea profesiei de farmacist.

În cei 17 ani care s-au scurs de la crearea acestei colecții, au fost publicate aproape toate cursurile ce se predau la Facultatea de farmacie din Paris, unele din ele cunoscînd a doua, a treia și chiar a patra ediție.

Printre cursurile publicate în cadrul acestei colecții, un loc important îl ocupă și cursul de „Materie medicală”, care în prezent se găsește la cea de-a doua ediție, el corespunzînd aceluia de „Farmacognozie” ce se predă în facultățile noastre de farmacie.

Datorită multiplelor cercetări complexe efectuate în special în ultimele patru decenii în domeniul plantelor medicinale, datele obținute au devenit atît de numeroase, încît autorii au fost nevoiți să repartizeze întregul material al cursului de „Materie medicală”, în trei volume. Primul volum, apărut recent, cuprinde două părți: una de „Farmacognozie generală” și alta de „Farmacognozie specială”. În partea de *Farmacognozie generală* sînt prezentate noțiunile fundamentale privind, din punct de vedere botanic, plantele medicinale folosite în prezent, constituenții lor chimici, punîndu-se un accent deosebit pe principiile active, adică pe constituenții chimici răspunzători de activitatea terapeutică. Tot aici se fac o serie de considerații în legătură cu activitatea fiziologică a plantelor medicinale, ceea ce permite și o clasificare a lor, avînd drept criteriu de bază această acțiune. De asemenea, sînt prezentate principiile generale ale celor trei criterii de a identifica și controla plantele medicinale și organele respective folosite, și anume: criteriile botanice (macro- și microscopice), fizico-chimice și fiziologice. Partea de farmacognozie generală se termină cu o serie de date în legătură cu folosirea plantelor medicinale, fie ca atare, fie sub formă de extracte și principii active.

Farmacognozia specială este consacrată studiului fiecărui produs vegetal folosit în scopuri medicinale, iar în prezentarea lui se ține seama de: definiția, caracterele botanice, compoziția chimică, acțiunea fiziologică, metodele de control, cît și de formele farmaceutice ce se pot obține. În cadrul acestei părți a lucrării sînt prezentate produsele medicinale obținute din bacterii, actinomicete, talofite, briofite, pteridofite și gimnosperme. Volumul se termină cu o tablă de materii foarte minuțios alcătuită. Figurele, tabelele și formulele chimice ușurează în mod simțitor înțelegerea și aprofundarea materialului tratat.

Prin bogăția materialului prezentat la zi și judicios selecționat, cît și prin condițiile tehnice superioare de redactare, această lucrare se dovedește a fi de un real folos nu numai pentru studenții și farmaciștii din oficiină, cît și pentru cadrele didactice și cercetătorii de specialitate.

D. Gr. Constantinescu

ABRÉGÉ DE BOTANIQUE (TRATAT REZUMATIV DE BOTANICĂ)

J. L. Guignard

Ed. Masson et Cie, Paris, 1973, 240 pag.

Lucrarea reprezintă o redare, mai mult sau mai puțin sumară, a conținutului cursurilor de Botanică sistematică ce se predau la Facultatea de științe farmaceutice și biologice din Paris de către prof. Guignard, decanul facultății.

Aceste cursuri, prin conținutul lor, demonstrează că sînt redactate în spiritul directivelor rezultate din reformele învățămîntului francez din 1962 și 1969, prin care se urmărește să se elimine tot ce este balast, punîndu-se accentul pe noul și utilul în știință. Astfel conceput acest tratat, după cum precizează autorul în cuvîntul introductiv, constituie „o introducere foarte precisă în studiul Farmacognoziei”.

Analiza „Tratatului rezumativ de botanică” arată că în prezentarea marilor diviziuni ale regnului vegetal, a încrengăturilor, claselor, ordinelor, familiilor, genurilor și speciilor, autorul ține seama în primul rînd de înrudirea filogenetică a acestor unități sistematice, fără însă a neglija prezentarea sumară, dar precisă a caracterelor lor specifice. În felul acesta, se dă posibilitatea atît studentului în farmacie, cît și celor care se interesează de clasificarea plantelor să cunoască rațional căile de evoluție și să rețină caracteristicile principale ale unităților sistematice. Prezentarea fiecărei diviziuni de unități sistematice ale regnului vegetal este precedată de un scurt capitol, care cuprinde o serie de date privind caracterele generale și particulare ale lor, bazate în cazul plantelor superioare pe descrierea sumară dar precisă a embrionului, aparatelor vegetativ și reproductor.

Considerăm că prin adoptarea acestui mod de predare a cursului de sistematică vegetală în cadrul învățămîntului superior farmaceutic, se ușurează mult munca studentului în înțelegerea și reținerea caracterelor specifice ale fiecărei unități sistematice.

Mai socotim important să subliniem că, în cadrul familiilor vegetale, se prezintă mai detaliat un număr restrîns de specii, uneori numai una, însă cu întrebuintare în farmacie și care materializează, prin organizarea sa morfologică, caracterele familiei; la celelalte specii ale aceleiași familii sînt amintite denumirea și proprietățile lor terapeutice. În prezentarea caracterelor speciilor studiate se pune accentul pe cele direct observabile cu ochiul liber și cu lupa; la caracterele anatomice se recurge în rare cazuri și numai atunci cînd ele sînt singurele care definesc specia.

Reținerea caracterelor specifice ale familiilor, genurilor și speciilor studiate este mult ușurată de iconografia bogată ce însoțește textul. „Tratatul rezumativ de botanică” astfel alcătuit se dovedește a fi o lucrare de reală importanță în pregătirea profesională a studenților la farmacie.

D. Gr. Constantinescu

ABRÉGÉ DE BIOCHIMIE VÉGÉTALE (TRATAT REZUMATIV DE BIOCHIMIE VEGETALĂ)

J. L. Guignard

Ed. Masson et Cie, Paris, 1974, 214 pag.

Cuceririle remarcabile realizate în științele biologice în ultimele două decenii și jumătate au modificat simțitor profilul și conținutul fiziologiei vegetale; astfel, asistăm tot mai mult, pe zi ce trece, la o deplasare a cîmpului de cercetare al acestei discipline de la studiul biologic al organelor plantelor, la studiul biologic al celulei, al structurilor și infrastructurilor ei. Fără îndoială că rezolvarea problemelor de fiziologie vegetală astfel puse nu este posibilă fără o cunoaștere, la nivel molecular, a proceselor metabolice ce se desfășoară în structurile și infrastructurile celulei, cunoaștere care reclamă, printre altele, noțiuni moderne și precise de biofizică, biochimie, citologie și citochimie.

Tratatul rezumativ de biochimie vegetală al prof. Guignard, care materializează conținutul capitolelor de metabolism din cadrul cursului de Fiziologie vegetală ce se predă la Facultatea de științe farmaceutice și biochimice din Paris, constituie o dovadă elocventă a orientării de astăzi a acestei discipline biologice care, la fel ca sistematica, formează o introducere precisă la studiul Farmacognozei. Tratatul de față are meritul

ca, abordind acest capitol, să pună accentul pe aspectele metabolice specifice celulei vegetale, care în general sînt expuse succint în manualele clasice de biochimie.

Prezentarea aprofundată a metabolismului plantelor se impune în mod imperios pentru studentul în farmacie, deoarece astfel el ia cunoștință despre natura, structura și biogeneza produșilor chimici primari și secundari elaborați de celula vegetală, produse care în marea lor majoritate sînt răspunzătoare de activitatea terapeutică a plantelor medicinale.

În cadrul acestui tratat, care cuprinde 14 capitole, sînt expuse, în lumina cuceririlor recente ale științei, principalele probleme ale metabolismului vegetal punîndu-se de la caz la caz, un accent mai mare fie pe procesele anabolice, fie pe cele catabolice și implicațiile în biogeneza nucleilor de bază ai unor substanțe medicamentoase de origine vegetală.

Problemele studiate sînt: apa și hidrogenul, sărurile minerale, asimilația carbo-nului și fotosinteza, nutriția azotată și sulfurată a plantelor, glucidele, lipidele, protidele, acizii nucleici, porfirinele și compușii azotați diverși, acizii organici, compușii aromatici, terpenele și derivații lor, alcaloizii și derivații acidului cianhidric.

Simpla enumerare a capitolelor de mai sus considerăm că demonstrează rolul pe care îl are predarea fiziologiei plantelor, astfel orientată, în formarea profesional-științifică a studentului la farmacie, cit și utilitatea acestei cărți pentru cei ce doresc să se docu-menteze în problemele de metabolism specifice celulei vegetale.

D. Gr. Constantinescu

Sumar pe probleme al revistei „Farmacia” pe anul 1976

1. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

<i>Petra Ban, Maria Mihăilescu</i> — Studiul analitic al unor produși gliceridici indigeni, în vederea utilizării lor ca baze de unguent. Nota I	33
<i>Teodora Stanciu</i> — Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografia în strat subțire. Nota I. Cercetarea hormonilor androgeni	37
<i>S. Leucuța, I. Schwartz, Adriana Popovici</i> — Studiul fizico-chimic asupra interacțiunii laurilsulfatului de sodiu cu unele antibiotice	47
<i>Lucreția Guți, Paulina Beți</i> — Influența unor macromolecule asupra difuziunii cloralhidratului din soluții	55
<i>Petra Ban, Maria Mihăilescu</i> — Studiul analitic al unor produși gliceridici indigeni, în vederea utilizării lor ca baze de unguent. Nota II	125
<i>Teodora Stanciu</i> — Considerații la studiul dozării densitometrice a hormonilor steroizi	103
<i>V. Stănescu, Marieta Beaca</i> — Caracterizarea reologică a unor geluri de ulei de parafină obținute din materii prime indigene	137
<i>Petra Ban, Teodora Stanciu</i> — Aplicarea cromatografiei în strat subțire la urmărirea conservării unguentelor cu hormoni steroizi	167
<i>Adriana Popovici, Maria Rogoșca, M. Peter, N. Voloc</i> — Influența conservanților asupra stabilității și cedării antibioticelor din hidrogeluri	203
<i>Aneta Verbuță, Maria Cernea, Paula Dimitriu</i> — Considerații asupra unui nou excipient pentru ovule vaginale	145
<i>C. Mircioiu</i> — Asupra adsorbției tensioactivilor Tween 20 și Tween 80 la interfața mercur electrolit	237
<i>D. Monciu, M. Boteanu</i> — Cercetări privind stabilitatea și conservarea soluțiilor injectabile de vitamina B ₂ (Riboflavina)	211

2. BOTANICĂ — FARMACOGNOZIE

<i>A. Radu, M. Tămaș, Adriana Otlăcan</i> — Studiul comparativ al flavonelor din florile speciilor indigene de soc (<i>Sambucus nigra</i> L., <i>S. ebulus</i> , <i>S. racemosa</i> L.)	9
<i>A. Ionică, Dorina Cosma</i> — Efectul citologic al unor alcaloizi cu nucleu purinic asupra celulei vegetale	17
<i>S. Pop, Viorica Aruștei, Aurelia Mărie, Michaela Pitea</i> — Acțiunea unor produși de sinteză din grupa hidrazidelor asupra algei verzi <i>Scenedesmus acutus</i> (I)	25
<i>Iolanda Geréd Csegedi</i> — Identificarea componentelor uleiurilor volatile ale speciilor de <i>Thymus</i> prin metoda cromatografiei pe strat subțire. Nota I	61
<i>I. Ciulei, Denisa Mihele, V. Ilie</i> — Studiul chimic al fracțiunii lipofile din <i>Inula uliginosa</i> Sbth	65

H. Popescu, Iuliana Țugui — Aminoacizii din fructele de <i>Coriandrum sativum</i> L.	107
A. Ionică, Maria Alexandru, Margareta Pavel, Marcela Gheorghiu — <i>Cynara Scolymus</i> . Contribuții la îmbunătățirea conținutului în principii active Cynarascolymus	159
Nadejda Pislărașu, Ecaterina Feodorov-Ringiog — Identificarea, dozarea și obținerea derivaților antracenici din partea subterană a plantei <i>Sophora prostrata</i> Anders	219

CHIMIE

D. Ștefănescu, Irina Predescu, Paraschiva Bărză — Obținerea de compuși organici oxigenați și aminați prin descărcări electrice de înaltă frecvență în sistemul reactant amoniac-metan-vapori de apă și în sistemul amoniac-vapori de o-xilen	110
V. Arieșan, Elena Chindriș, Doina Ghiran, Zenaida Cojocaru — Cercetări asupra unor antitricomonazice de sinteză (Amide N-substituie ale acidului 2,5-dihidroxibenzoic)	71
I. Grecu, M. Bojiță — Complecși anionici ai Cd (II) cu aplicații la studiul determinării guanetidinei	77
D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — Sinteza unor derivați ai tioureei cu 1,3 4-tiadiazolul, cu eventuală acțiune farmacodinamică	83
T. Goina, St. Hobai, Angelica Rodeanu — Utilizarea electrozilor membrane ion-selectivi (EMIS) la dozarea medicamentelor	89
Gabriela Georgescu — Cercetări asupra unor complecși ai difenil-sulfonil-hidrazidelor cu activitate farmacodinamică potențială. Nota a II-a. Analiza termogravimetrică și termodiferențială a stabilității complecșilor	113
D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — Contribuții la studiul spectrelor în radiații infraroșii ale unor noi derivați ai 1, 3, 4-tiazolului. Nota I	129
R. Vasilev, Elena Sisman — Dozarea spectrofotometrică în ultraviolet a unor medicamente din grupa benzopiranului	151
Elena Sișman, R. Vasilev, Margareta Mangu — Dozarea proclorpomazinei și a levomepromazinei în mediu neapós	179
V. Zotta, Ana Tătaru — Sinteza unor hidrazidone din seria acidului 1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptocetic	193
Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculeț — Contribuții la studiul analitic al clorochinei (2 agyl). Noi metode de dozare. Nota I	197
T. Constantinescu, Ștefania Enache — Studiu cromatografic privind transformările termice ale fenotiazinelor	227

ȘTIINȚE BIOLOGICE

V. Stroescu, Al. Granici, Michaela Constantinidi — Cercetări experimentale privind diftalona, un nou antiinflamator nesteroidian	95
Aura Cicotti — <i>P. kablikiamis</i> Tausch. Acțiunea asupra musculaturii netede intestinale	119
Lucia Murgu, D. Dobrescu, Otilia Suciu — Cercetări experimentale privind absorbția rutosidului administrat sub diferite forme	173

Index pe autori pe anul 1976

A

Alexandru Maria — 159
Arieșan V. — 71
Arustei Viorica — 25

B

Ban Petra — 33, 125, 167
Beaca Marieta — 137
Bojiță M. — 77
Boteanu M. — 211
Bârză Paraschiva — 1

C

Chindriș Fl. — 71
Cicotti Aura — 119
Ciulei I. — 65
Constantinescu T. — 227
Constantinidi Michaela — 95
Cosma Dorina — 17

D

Dimitriu Maria Agnes — 83, 129
Dobrescu D. — 173

E

Enache Ștefania — 227

F

Feadorov Rânciog Ecaterina — 219

G

Gered Csegedi Iolanda — 61
Gheorghiu Marcela — 159
Ghiran Doina — 71
Grecu I. — 77
Goina T. — 89
Georgescu Gabriela — 113
Granici Al. — 95

H

Hobai St. — 89

I

Ionică A. — 17, 159
Ilie V. — 65

JKL

Leucuța S. — 47

MN

Mihăilescu Maria — 33, 125
Mărie Aurelia — 25
Mihele Denisa — 65
Mircioiu C. — 237
Mangu Margareta — 179
Murgu Lucia — 173
Morait Gh. — 197
Monciu D. — 211

O

Otlăcan Adriana — 9
Oțleanu D. — 83, 129

P

Pavel Margareta — 159
Păslărașu Nadejda — 219
Petroniu Laurenția — 197
Peter Maria — 203
Pop S. — 25
Popescu H. — 107
Popovici Adriana — 47, 203
Predescu Irina — 1

R

Radu A. — 9
Rodeanu Angelica — 89
Rogoșca Maria — 203

SȘ

Schwartz I. — 47
Sisman El. — 151, 179
Stanciu Teodora — 37, 103, 167
Stănescu V. — 137

Sterescu M. — 95
Ștefănescu D. — 1
Stroescu V. — 95
Suciu Otilia — 173

TT

Tamaș M. — 9
Tătaru Ana — 193
Tugui Iuliana — 107
Turculeț Virgil — 197, 151

V

Vasiliev R. — 179
Vevera Constanța — ?
Verbuță Aneta — 145
Voinov Veronica — ?
Voloc H. — 203

Z

Zotta V. — 193

CONTENTS

	<u>Page</u>
Original Works, Experimental Investigations	
V. Zotta, Ana Tătaru — <i>Synthesis of Some Hydrazidones of the 1,2,4-Triazol-3-yl-Mercaptoacetic acid Series</i>	193
Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculeț — <i>Contributions to the Analytical Study of Chloroquine (Delagyl). New Methods of Determination. Note I</i>	197
Adriana Popovici, Maria Rogoșca, M. Péter, N. Volo — <i>The Influence of Preservatives on the Stability and Yielding of Antibiotics from Hydrogels</i>	203
D. Monciu, M. Boteanu — <i>Study of the Stability and Conservation of Injectable Vitamin B₂ Solutions (Riboflavin)</i>	311
Nadejda Păslărașu, Ecaterina Feodorov-Rînciog — <i>The Identification, Measurement and Extraction of Anthracene Derivatives from the Underground Part of <i>Sophora prostrata</i> Anders Species</i>	219
T. Constantinescu, Ștefania Enache — <i>Chromatographical Study of Phenothiazine Heat Transformations</i>	227
C. Mircioiu — <i>On the Adsorption of Tween 20 and Tween 80 Tensioactives on the Mercury-Electrolyte Interface</i>	237

From the Activity of the U.S.S.M.

Alphabetical Index of Subjects, Farmacia 1976

Alphabetical Index of Authors, Farmacia 1976

Reviews

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

В. Зотта, Анна Тэттару — Синтез некоторых гидразидонов из ряда 1,2,4-триазол-3-ил-меркаптоуксусной кислоты	193
Г. Марант, Лауренциу Петрониу, В. Туркулец — К вопросу анализа хлорохина („Деладжил"). Новые методы количественного определения. Сообщение I	197
Адриана Попович, Мария Негоеску, М. Петер, М. Волок — Влияние консервантов на стабильность и утрату антибиотиков в гидрогелях	203
Д. Мончу, М. Ботяну — Исследование стабильности и условий консервирования ин'ецируемых растворов витамина B ₂ (Рибофлавин)	211
Надежда Пыслэрашу, Екатерина Феодоров-Рынчог — Идентификация, количественное определение и получение антраценовых производных из подпочвенной части растений вида <i>Sophora prostrata</i> Anders	219
Т. Константинеску, Штефания Енаке — Хроматографическое исследование термических превращений фенотиазинов	227
К. Мирчою — К вопросу адсорбции тензиоактивных „Tweep 20" и „Tweep 80" в рамках взаимоповерхностей ртуть-электролиты	237

Из деятельности Объединения обществ медицинских наук

Содержание журнала „Фармация" за 1975 год по проблемам

Алфавитный указатель авторов статей, опубликованных в журнале
„Фармация" за 1976 год

Рецензии

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

- V. Zotta, Ana Tătaru — *Sinteza unor hidrazidone din seria acidului 1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetic* 193
- Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculeț — *Contribuții la studiul analitic al clorochinei (Delagyl). Noi metode de dozare. Nota I* 197
- Adriana Popovici, Maria Rogoșca, M. Péter, N. Voloc — *Influența conservanților asupra stabilității și cedării antibioticelor din hidrogeluri* 203
- D. Monciu, M. Boteanu — *Cercetări privind stabilitatea și conservarea soluțiilor injectabile de vitamina B₂ (riboflavina)* 211
- Nadejda Păslărașu, Ecaterina Feodorov-Rînciog — *Identificarea, dozarea și obținerea derivaților antracenici din partea subterană a speciei *Sophora prodani* Anders* 219
- T. Constantinescu, Ștefania Enache — *Studiu cromatografic privind transformările termice ale fenotiazinelor* 227
- C. Mircioiu — *Asupra adsorbției tensioactivilor Tween 20 și Tween 80 la interfața mercur-electrolit* 237

Din activitatea U.S.S.M.

Sumarul pe probleme al revistei pe anul 1976

Indicele alfabetic al autorilor pe anul 1976

Recenzii

PERITOL

tablete, sirop

(Cyproheptadinhydroclorid)

Un antihistaminic cu pronunțat efect antiserotoninic. Conform ultimelor rezultate are efect stimulant asupra apetitului și contribuie prin aceasta la creșterea în greutate a copiilor.

Se recomandă cu succes în reacțiile alergice ale pielii, rinite, dureri de cap de natură vasculară și migrene.

TORECAN®*

fiole, drajeuri, supozitoare

(Thiethylperazin)

Medicament la alegere în tratamentul amețelilor având cauze de natură centrală sau periferică, în sindromul Ménière; amețeli postoperatorii sau de natură medicamentoasă. Greați și vărsături în imbolnăvirile tractului gastro-digestiv, ale ficatului și ale rinichiului, în iradierile cu raze Röntgen sau cu radii, postoperatoriu, incompatibilitate medicamentoasă și migrene.

Producător *Egyt* : Egyt Pharmakochemischen Werke
(uzinele farmacochimice)

Exportator : **medimpex**

Întreprindere ungară de comerț exterior pentru produse farmaceutice
H-1808 Budapesta 5, căsuța poștală 126
Ungaria

* realizat în colaborare cu SANDOZ AG — Basel



Enerbol

Denumire internațională : PYRITINOL

Drajeuri a 100 mg

PROPRIETĂȚI ȘI ACȚIUNE TERAPEUTICĂ :

Medicament cu acțiune psihotropă, activator metabolic la nivelul sistemului nervos central, mărește metabolismul catecolaminelor și al hidraților de carbon din organism.

INDICAȚII :

Ateroscleroza vaselor cerebrale, stări postapoplectice, epuizare psihosomatică, în perioada convalescenței după tratamente cu medicamente neuroleptice precum și în unele tipuri de migrene.

MOD DE ÎNTEBUINȚARE :

Doza medie — 1 drajeu de 3 ori pe zi.

PREZENTARE :

Flacon cu 20 și 500 drajeuri.

PRODUCĂTOR :

Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA

EXPORTATOR UNIC :

Ciech

Întreprinderea de import-export produse chimice, Direcția produse farmaceutice CIECH-POLFA 00-950, Varșovia, Jasna 12, Polonia

N'oubliez pas de renouveler votre abonnement pour l'année 1977 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : „ILEXIM", 64-66 Calea Griviței, Bucarest, Roumanie, P.O.B. 2001, ou par nos correspondants à l'étranger :

- ALBANIE — Drejtorije Quendrore a Perhapjes dhe Propagandimitte Librit, Kruga Konferenca e Pezës, Tiranë-Albanil
— Buchexport, Leninstr. 16, Leipzig 701.
- ALLEMAGNE (République Démocratique d') — Kubon & Sagner — P.O.B. 68, München 34
— W. E. Saarbach — P.O.B. 101610, 5 Köln 1, Follerstrasse 2.
— Kunst und Wissen, Erich Bieber, P.O.B. 46, 7000 Stuttgart 1.
- ARGENTINE — Libreria Hachette S. A. Rivadavia 789/45 (R.G.) — Buenos Aires
- AUSTRALIE — Current Book Distributors PTY Ltd, 425 Pitt. St. Sydney N.S.W. 2 000
- AUTRICHE — Globus Zeitung — Druck und Verlagsanstalt, G.m.b.H. 1200, Hochstadt-platz 3, Wien
— Du monde entier, rue du Midi 162, Bruxelles 1 000
— Agences et Messageries de la Presse, 1070, rue de la Petite Ile, B 170, Bruxelles 7.
- BELGIQUE — Hemus — Boul. Russky, 6, Sofia
- BULGARIE — Davies Book Co. Ltd., 2220 Beaconsfield Ave, Montreal 261, Quebec
- CANADA — Mc. Gill University, Law Library, Chancellor Day Hall, 3644 Peel Street, Montreal 112
— China National Publications Import Corporation — P.O.B. 88 Peking
- CHINE (République Populaire de la)
- CORÉE (République Populaire Démocratique de la)
- CUBA — Instituto Cubano del Libro, Calle O'Repply nr. 407, La Habana
- DANEMARK — Ejnar Munksgaard, Norregade 6 — Kopenhagen K
- ESPAGNE — Libreria Herder, Calle de Balmes 26 — Barcelona 7
- ETATS UNIS — Fam Book Service, 69 Fifth Avenue Suite 8, F, New York, 10003 N.Y.
— EBSCO — Subscription Service, P.O.B., 1943, Birmingham, Alabama 35201
— Stechert Macmillan Inc., 7250 Westfield Ave, Pennsauken, N.Y. 08110
— Read More Publications Inc., 140 Cedar Street, N.Y. 10006.
— F. W. Faxon Company Inc., 15 Southwest Park Westwood, Mass. 020090
— Walter Johnson Inc., 355 Chestnut Street, Norwood, N.J. 07643
— Haventa Ltd. — P.O.B. 100, South Harpswell, Maine 04079
- FINLANDE — Akateemien Kirjakauppa — P.O.B. 128, S.F. 00101 — Helsinki 10
- FRANCE — Hachette, 58 Rue Jean Bleuzen F., 92170 — Vanves
— Dawson — France S.A. Service Libraire, B.P. 40 — 91121 — Palaiseau
— Offi-Lib., 48 Rue Gay Lussac, 75 Paris, 59-e
— Institute for Balkan Studies, Vas Sophian 4, Thessaloniki
— Scientific Book's, 2 Hippokratou str., Athènes, TT 143
— Kultura, P.O.B. 149 — Budapest 62
- HONGRIE — Hailepac Ltd., 11, Arlosorov Street, Haifa P.O.B. 1794
- ISRAEL — Lepac, 15 Rambam Street, P.O.B. 1136 Tel Aviv
- ITALIE — Tor Margrana, Via Arrigo Davila 104 — Roma — Italia
— Messagerie International, Via Gonzaga 4, 20123, Milano
— Libreria Commissionaria Sansoni, Via Lamarmora 45, Firenze
- JAPON — Maruzen Co. Ltd., 3-10 Nihonbashi 2 — Chome, Chuo — Ko., Tokyo 103, P.O.B. 5050
— Nauka Ltd., 2-30-19 Minami — Ike bukuro, Toshima, Tokyo 171, Japon
- MONGOLIE — Mongolgosknigatorg, Ulan Bator
- NORVÈGE — Tidsskrift Sentralen Tanum Cerumermeyer Karl Johangt, 41-43 Oslo 1
- PAYS-PAS — Swers & Zeitlinger — 347 b — Heereweg — Lisse
— Martinus Nijhof Publisher & Beekselter Lange Voorhout 11, P.O.B. 269, Haag 2076
— Meulenhoff, Beulingstraat 2-4, Amsterdam, P.O.B. 197
— Ars Polona Ruch, Warszawa, Krakowskie Przedmiescie 7
- POLOGNE — Libreria Bucholz, Lisboa — Rua Dugue de Palmela 4, Avada Liberdade
- PORTUGAL — Collet's Holding Ltd. — Denington Estate, Wellingborough Northants NN 8, 2 QT
— Hachette Gotch Ltd., Gotch House, 30 St. Bride Street, London, EC 4 A 4 DJ
— Dawson & Sons Ltd., Canon House, Folkestone, Kent CT 19 See
- ROYAUME-UNI — Central Books Ltd., 37, Grays Inn Road — London, WC 1
— C. E. Fritzes, Fredsgata 2 — 10327 Stockholm 16
— Almqvist & Wiksell Box, 2 S. 10120 Stockholm
— Pinkus & Cie, Frascaugasse 7 — 8001 Zürich.
— Schweizer Buchzentrum, 4600 Oiten, Amthansquai 23
- SUEDE — Artia Ve Smeckach 30 — Praha 1
- SUISSE — Slovart, Gottwaldovo nam 48, 80.000, Bratislava
— Mejdunarodnaia Kniga, Moskva G 200
— So Huat Nhap-Sach Boa Hai Ba Trung 32 — Hanoi
— Xunhasaba, 32, Hai Ba Trung, Hanoi D.R.
- TCHECHO-SLOVAQUIE — Yugoslovenska Kniga, P.O.B. 36 — Beograd
— Prosveta Export-Import Co., Terazije 16, Beograd, P.O.B. 555
- U.R.S.S. — Forum — Novisad, 1 v Misica, P.O.B. 206
- VIETNAM
- YUGOSLAVIE

**REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR L'UNION
DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES
DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE**

— „Revista de chirurgie, oncologie, radiologie, O.R.L., oftalmologie și stomatologie“, cu următoarele subtitluri :

- | | |
|-----------------|-----------------|
| a) CHIRURGIA | (6 fois par an) |
| b) ONCOLOGIA | (4 fois par an) |
| c) RADIOLOGIA | (4 fois par an) |
| d) O.R.L. | (4 fois par an) |
| e) OFTALMOLOGIA | (4 fois par an) |
| f) STOMATOLOGIA | (4 fois par an) |

— „Revista de medicină internă, neurologie, psihiatrie, neurochirurgie și dermato-venerologie“ cu următoarele subtitluri :

- | | |
|--|-----------------|
| a) MEDICINA INTERNĂ | (6 fois par an) |
| b) NEUROLOGIA, PSIHIATRIA,
NEUROCHIRURGIA | (4 fois par an) |
| c) DERMATO-VENEROLOGIA | (4 fois par an) |

— „Revista de igienă, bacteriologie, virusologie, parazitologie, epidemiologie și pneumoftiziologie“ cu următoarele subtitluri :

- | | |
|--|-----------------|
| a) IGIENA | (4 fois par an) |
| b) BACTERIOLOGIA, VIRUSOLOGIA,
PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA | (4 fois par an) |
| c) PNEUMOFTIZIOLOGIA | (4 fois par an) |

— „Revista de pediatrie, obstetrică și ginecologie“ cu următoarele subtitluri :

- | | |
|------------------------------|-----------------|
| a) PEDIATRIA | (4 fois par an) |
| b) OBSTETRICA ȘI GINECOLOGIA | (4 fois par an) |

— „FARMACIA“ (4 fois par an)

— „VIAȚA MEDICALĂ“

- | | |
|---------------------------|------------------|
| — pentru Cadre superioare | (12 fois par an) |
| — pentru Cadre medii | (12 fois par an) |

— „REVISTA SANITARĂ MILITARĂ“ (4 fois par an)

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. Nr. 137/5602/1975“

EDITURA MEDICALĂ



I. P. „Informația” — c. 1447

41 500

Lei 6